NATIONAL [illegible] LIBRARY
Not to be taken away.



13 NOV 1964

NATIONAL HOSPITAL LIBRARY
Not to be taken away.

HISTOLOGISCHE

UND

HISTOPATHOLOGISCHE ARBEITEN

ÜBER DIE

GROSSHIRNRINDE

MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER PATHOLOGISCHEN ANATOMIE DER GEISTESKRANKHEITEN

HERAUSGEGEBEN

VON

FRANZ NISSL
PROFESSOR DER PSYCHIATRIE
IN HEIDELBERG

UND

ALOIS ALZHEIMER
PRIVATDOZENT DER PSYCHIATRIE
IN MÜNCHEN.

DRITTER BAND. ZWEITES HEFT.

MIT 12 TAFELN UND 12 ABBILDUNGEN IM TEXT.



JENA.
VERLAG VON GUSTAV FISCHER.
1909.

ROCKEFELLER MEDICAL LIBRARY
INSTITUTE OF NEUROLOGY
CLASS HIST. N
A 1201
C. 1E

Die Zerebrospinalflüssigkeit.

Physikalische, chemische und zytologische Eigenschaften und ihre klinische Verwertung.

Von Dr. O. Rehm.

(Mit Tafel XVI und 5 Textfiguren.)

(Abgeschlossen August 1908.)

Einleitung.

Seit Quincke im Jahre 1891 die Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit in die Zahl der klinischen Untersuchungsmethoden der inneren Medizin einreihte, sind eine ungeheuer große Menge von Arbeiten über diese bis dahin wenig beachtete Körperflüssigkeit erschienen. Insbesonders wuchs die Flut literarischer Erzeugnisse, nachdem Ravaut, Sicard und andere französische Psychiater und Neurologen durch ihre grundlegenden Untersuchungen eine wünschenswerte Bereicherung der methodischen Krankenuntersuchung zuteil werden ließen. Die Neurologie verfügte schon immer durch ihre selbstverständliche Anlehnung an die innere Medizin über eine große Menge positiver Untersuchungsmethoden, während die Psychiatrie sich allmählich von der spekulativen Betrachtungsweise loszusagen anfing und auf Grund anatomischer Forschungen und unter Mitbenutzung neurologischer Methoden sich auf einen naturwissenschaftlichen Boden stellte. Einen Stein zu diesem Bauwerk positiver Untersuchungsmethoden stellt die Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit dar.

Durch die Menge der Leistungen auf diesem Gebiete hat sich eine Unübersichtlichkeit des Erreichten ergeben, die demjenigen, der im Beginn des Studiums der Zerebrospinalflüssigkeit steht, die Arbeit wesentlich zu erschweren geeignet ist. Dieser Grund, der mir gegenüber verschiedentlich geäußert worden ist, hat mich veranlaßt, neben

der eingehenden Schilderung der eigenen Untersuchungsergebnisse der Arbeit das Wesentlichste von dem einzuverleiben, was andere in dem Gebiete gearbeitet haben; dadurch ist es mir möglich geworden, eine Darstellung dessen zu geben, was wir z. Z. über die physikalischen, chemischen und zytologischen Eigenschaften der Zerebrospinalflüssigkeit und deren klinische Bedeutung wissen. Das untersuchte Material entstammt der psychiatrischen Klinik in München*).

Viele Erfahrungen verdanke ich während meiner Tätigkeit auf der neurologischen Abteilung des Krankenhauses Hamburg-Eppendorf Herrn Dr. Nonne.

I. Allgemeiner Teil.

1. Allgemeine anatomische und physiologische Verhältnisse.

Die Zerebrospinalflüssigkeit befindet sich in den sog. Subarachnoidealräumen; dieselben sind eingeschlossen einerseits von der Arachnoidea als der äußeren Wand, andererseits von der Pia mater als der inneren Wand. Spangen des Bindegewebes der Arachnoidea ziehen zur Pia, so daß von „Räumen" gesprochen werden kann. Während die Pia der Gehirnrinde und dem Rückenmark direkt aufliegt, setzt die Arachnoidea über die Furchen der Hirnrinde hinweg und liegt dem Rückenmarke lose auf. In dem dadurch gebildeten Raume, der sackartig das Gehirn und Rückenmark umhüllt, findet sich die Zerebrospinalflüssigkeit, sie umspült das Zentralnervensystem; es ist klar, daß sie als ein Teil des Drainagesystems des Zentralnervensystems auch eine hervorragende Wichtigkeit für dasselbe besitzt. Die Zerebrospinalflüssigkeit der Subarachnoidealräume steht in freier Kommunikation mit der in den Gehirnventrikeln sich befindenden. Dufois und Sicard konnten bei Tierversuchen nachweisen, daß bei Injektion von sterilisierter Tusche unter die Arachnoidea der Lumbalgegend sich dieselbe rasch nach oben ausbreitete, in 2—4 Stunden in der Höhe der obersten Halsregion, dann an der Basis des Gehirnes und später auch in den Ventrikeln erschien.

Wo ist die Entstehungsstelle der Zerebrospinalflüssigkeit zu suchen? Hierüber bestehen nur Mutmaßungen, denen eine mehr oder minder große Wahrscheinlichkeit zuzubilligen ist. Luschka

*) Herrn Dr. Alzheimer bin ich für seine Anregungen und vielfältige Unterstützung bei der vorliegenden Arbeit zu größtem Dank verpflichtet.

war der erste, der dem Plexus chorioideus die Bedeutung eines Sekretionsorgans der Zerebrospinalflüssigkeit beimaß. Seine Behauptung wird so ziemlich allgemein anerkannt; so führte Ziegler die kolossale Vaskularisation, die der Plexus chorioideus zeigt, auf die sekretorische Funktion zurück, die den Epithelzellen des Plexus innewohnt. Der Subarachnoidealraum steht, wie zum Verständnis des folgenden auszuführen ist, in Verbindung mit dem Subduralraum, und zwar durch Lymphräume und durch venöse Gefäßausbreitungen. Dadurch ist eine Kommunikation mit dem venösen Sinus der harten Hirnhaut gegeben, besonders mit dem Sinus longitudinalis superior (Landois). Die Pacchionischen Granulationen — bindegewebige Zellen, die diese Verbindung vermitteln — stellen noch eine weitere Kommunikation her, nämlich die mit den spongiösen Knochenräumen des Schädels und den Venen der Schädel- und Gesichtsoberfläche. So dürfen wir annehmen, daß wenigstens unter bestimmten Verhältnissen aus den venösen und Lymphräumen des Schädels Flüssigkeitsmengen zu der vorhandenen Zerebrospinalflüssigkeit hinzukommen können. Die beschriebenen Kommunikationen dienen sowohl zum Zufluß als auch zum Abfluß der Zerebrospinalflüssigkeit. Key und Retzius nehmen dementsprechend zwei verschieden geartete Abflußwege an, die Venen und die Lymphgefäße. So konnte A. Spina durch einen Tierversuch am Hunde nachweisen, daß bei Injektion von Milch in die Schädelhöhle bei starkem Drucke Milchtröpfchen an der Schleimhaut der Nase vermittels der Lymphwege erschienen. Dasselbe Experiment gelang auch nach Injektion von Farbstoff bei Erhöhung des Liquordruckes.

Diese grundlegenden Untersuchungen geben eine Erklärung für die von Klinikern gemachte Beobachtung, daß Zerebrospinalflüssigkeit aus der Nase floß, was zerebrospinaler Katarrh genannt wurde. Neuerdings wurde ein solcher Fall veröffentlicht in dem Jubiläumsband für Obersteiner in Wien. Es handelt sich meist um Kranke, welche an Kopfschmerz, Schwindel, Zuckungen, Schwäche des Seh- und Gehörorgans leiden. Mit dem Ausfluß tritt sehr oft eine Besserung, mit der Sistierung desselben eine Verschlimmerung des Zustandes ein. Die Krankheitssymptome erinnern an das klinische Bild der Meningitis serosa.

Die venöse Abfuhr der Zerebrospinalflüssigkeit wird nach Spina durch Erhöhung des Liquordruckes vermehrt, durch Erniedrigung vermindert. Beim Tierversuch konnten im ersteren Falle von den

zerebralen Liquorräumen aus selbst die großen Venenstämme injiziert und die Injektionsflüssigkeit bis in die rechte Herzkammer befördert werden. Hierbei wurden auch korpuskuläre Elemente, wie Hefezellen, aus den Liquorräumen fortgeführt. Bei ähnlichen Versuchen sah Ziegler injizierte Ferrozyankalilösung nach 10 Minuten im Blute, viel später in der Lymphe erscheinen; und Magendie, der schon vor einer Reihe von Jahrzehnten die Wichtigkeit der Zerebrospinalkeit erkannte, zeigte, daß in physiologischer Kochsalzlösung gelöstes und in die Schädelhöhle injiziertes Methylenblau nach 15—20 Minuten den Harn blau färbte*).

Nach diesen Ausführungen ist es verständlich, daß die Regulierung des Abflusses der Zerebrospinalflüssigkeit auch gesteigerten Ansprüchen bei krankhaft gehobener Produktion von Liquor gerecht werden kann; die überreichliche Flüssigkeit fließt in die Venen und Lymphgefäße ab. Es hat demnach die Ansammlung der Zerebrospinalflüssigkeit in den Hüllen des Zerebrospinalsystems einen doppelten Zweck: 1. Schutz des ungeheuer zarten und empfindlichen Organes. 2. Reservoir zum Ausgleich der zufließenden und abfließenden Menge Liquor. Geschützt wird das Gehirn und Rückenmark zunächst gegen Gewalteinwirkungen von außen, z. B. Traumen. Es ist einzusehen, daß ohne Liquor die Gehirnrinde ungeheuer oft bei Schädeltraumen schwere Läsionen davontragen würde. Weiterhin wird bei Druck auf die Schädelhöhle der Druck im Innern durch die Flüssigkeit an allen Stellen gleichmäßig verteilt, so daß die betroffene Stelle möglichst entlastet wird. Schließlich ist durch den Bestand an Liquor und die Regelung des Abflusses die Möglichkeit gegeben, daß bei starkem Blutandrang in das Gehirn und bei der dadurch benötigten Volumänderung des Organs ein Ausgleich geschaffen wird, der sich geltend machen wird sowohl in einem allgemeinen stärkerem Druck des Liquors — auch in der Wirbelhöhle — als auch in einem stärkeren Abfluß des Liquors nach den Venen und Lymphgefäßen. So konzentriert nach Donders die Zerebrolspinalflüssigkeit alle systolische und exspiratorische Gefäß-

*) Albert und J. Schnitzler konnten am Tierversuch beweisen, daß Zerebrospinalflüssigkeit in den Nervenscheiden fluktuiert. Sie entfernten den Bulbus oculi bis zum hinteren Pole und führten eine Kanüle in die Scheide des Nervus opticus; es träufelte Liquor aus der Kanüle. Setzten sie durch einen intrakraniell eingeführten Ballon, der mit Wasser gefüllt war, das Gehirn einem größeren Drucke aus, so wurde der Ausfluß um ein bedeutendes vermehrt.

erweiterung auf die Stelle des nicht Widerstand leistenden Teiles der Gehirnumhüllung.

Der Ausgleich der Flüssigkeitsmenge kommt in zweiter Linie in Betracht. Ein Punkt ist oben schon berührt worden, der Ausgleich bei Volumsveränderung des Gehirns, die schon unter physiologischen Verhältnissen eine Rolle spielt. In erheblicherem Grade kommt die Ausgleichung noch in Betracht unter krankhaften Verhältnissen, bei Neubildungen im Gehirn, die den Subarachnoidealraum beeinträchtigen, ferner bei krankhafter Mehrproduktion an Zerebrospinalflüssigkeit. Ohne daß das Zentralorgan wesentlich geschädigt wird, wird der Druck in mehr oder weniger kurzer Zeit durch die Änderung der Abflußmenge geregelt und auf eine geringere Höhe gebracht.

Die Menge der Zerebrospinalflüssigkeit wird auf 60 bis 150 ccm geschätzt. Davon sollen die Ventrikel 20—30 ccm enthalten; die letztere Schätzung ist jedenfalls sehr reichlich. Unter krankhaften Verhältnissen kann die Menge der Zerebrospinalflüssigkeit 1000 ccm erreichen; dies wird besonders in Fällen von hochgradigem Hydrocephalus der Fall sein.

2. Methode der Gewinnung.

Um die Zerebrospinalflüssigkeit am Lebenden zur Untersuchung zu bekommen, müssen wir den Subarachnoidealraum an einer Stelle eröffnen. Die passendste Stelle ist der Raum zwischen dem 3. und 4. oder 4. und 5. Dornfortsatz der entsprechenden Lendenwirbel. Der Processus spinosus ist in dem Lendenteil von gerader, dem Wirbelkörper senkrecht aufsitzender Gestalt. Diese anatomische Beschaffenheit ermöglicht das Einführen der Nadel in senkrechter Richtung mit einer ganz geringen Tendenz nach aufwärts. Die Punktionsnadel dringt nach Durchstoßen der Haut, die man zweckmäßig mit den Fingern anspannt, durch das Ligamentum supraspinosum, dann mit einem merklichen Ruck nach Überwindung eines elastischen Widerstandes durch das Ligamentum interspinosum, ferner durch die Dura mater und Arachnoidea in den Subarachnoidealraum ein. Die Tiefe des Eindringens der Nadel ist verschieden; bei Kindern beträgt sie 2—3 cm, bei Erwachsenen 4 bis 6 cm; die Differenzen rühren vor allem von der mehr oder weniger starken Adipositas her. Meist wird die Lumbalpunktion in Seitenlage vorgenommen; bei ruhigen und verständigen Patienten, ebenso bei körper-

lich Schwerkranken ist diese Lage zu empfehlen; bei argwöhnischen oder lebhaften, psychisch Kranken ist eine andere Lage zu empfehlen, die ich meist angewendet habe. Ich lasse die Patienten quer auf einem Stuhle niedersetzen, so daß die Stuhllehne an der Seite des Kranken ist. Der Kranke wird aufgefordert, sich zu beugen und gegen die Fußspitzen zu sehen; so bekommt man eine sehr passende Lage: die Zwischenräume zwischen den Proc. spinosi sind weit klaffend durch die Abbeugung der Wirbelsäule. Man sucht dann den Raum zur Punktion an der Wirbelsäule. Am besten nimmt man die Verbindungslinie der Spinae iliacae superiores; der nächst höhere Raum ist der zwischen dem 3. und 4. Wirbelknochen — der gesuchte Platz. Als Vorbereitung zur Punktion erfolgt die Reinigung der Stelle mit Seifenspiritus, Äther und Alkohol. Man tastet genau den Platz ab und stößt mit einem Ruck die Nadel ein; das Durchstoßen des elastischen Bandes beweist durch einen leichten Widerstand, daß die Nadel die richtige Führung gehabt hat und in den Subarachnoidealraum gelangt ist. Als Nadel verwendet man am besten die Platiniridiumnadel. Zu beziehen von Galante in Paris oder billiger von Frohnhäuser in München. Dieselbe hat den Vorteil, daß die Asepsis garantiert ist durch vorheriges Ausglühen der Nadel; ferner ist diese Nadel von großer Elastizität, so daß ein Abbrechen zwischen den Wirbelknochen vermieden wird. Letzterer unangenehmer Zwischenfall ist bei den Stahlnadeln und Nickelnadeln nicht auszuschließen. So ist mir ein Fall bekannt, daß ein Chirurg bei einer Lumbalanästhesie nach Abbrechen der Nadel die Resektion eines Proc. spinosus vornehmen mußte. Mir ist mit den Platiniridiumnadeln in ca. 700 Punktionen nie ein Mißgeschick vorgekommen. Bei ganz ruhigen Patienten ist vielleicht die Stahlnadel mit ihrem größeren Volumen und ihrer größeren Härte, die das Verbiegen der Nadel seltener macht, angenehmer; sie hat auch den Vorteil, daß man sie mit einem Mandrin einführen kann, wodurch das oft lästige Verstopftsein der Nadelöffnung vermieden wird, und daß sie wesentlich billiger ist.

Die Zerebrospinalflüssigkeit fließt je nach der Druckhöhe, auf die ich später zu sprechen komme, in einzelnen Tropfen oder auch im Strahle aus der Nadel. Zur oberflächlichen Beurteilung des Druckes genügt dieser grobe Unterschied, über den man bei öfteren Punktionen ein gewisses Urteil gewinnt. Zu beachten ist die Farbe des Liquor, insbesondere ob sich die Farbe im Verlauf des Abfließens

ändert. Hat man die gewünschte Menge Flüssigkeit erhalten, wird die Nadel rasch herausgezogen und die Hautöffnung mit einem Gazestückchen und Heftpflaster verschlossen. Der Kranke wird sofort zu Bett gebracht, in dem er mindestens 24 Stunden im Ruhelage auf dem Rücken zu verweilen hat. Diese Forderung ist eine prinzipiell wichtige. Es ist außerdem wünschenswert, den Kopf tief zu legen. schon aus dem Grunde, weil man öfters die Erfahrung gemacht hat, daß aus der Punktionsöffnung nach der Punktion Liquor nachsickerte. Freilich kann man mit den angegebenen Vorsichtsmaßregeln durchaus nicht alle unangenehmen Folgeerscheinungen ausschließen. Ich habe die Erfahrung gemacht, daß bei Kranken, die an Paralyse, Tabes, Hirnlues, Meningitis leiden, die Lumbalpunktion keine unangenehme Wirkung zeitigt, während bei Kranken, die psychopathisch oder hysterisch sind, Folgeerscheinungen eintreten, die eine Reihe von Tagen nach der Punktion andauern können. Es tritt Erbrechen, Übelkeit, Druck im Kopf, Lendenschmerz, Appetitlosigkeit und auch Durchfall ein. Ernste Erscheinungen, wie Meningismus, habe ich nach der Lumbalpunktion nie beobachtet, sie sind auch von Anderen nur in seltenen Fällen zur Beobachtung gekommen. Doch sind einzelne Todesfälle im Anschluß an Punktionen von Tumorkranken beobachtet*). Bei Verdacht auf Tumor ist also zur größten Vorsicht zu raten; insbesondere dann, wenn der Tumor an irgend einer Stelle die Kommunikation des Liquors abgeschnitten hat. In solchen Fällen ist auch auf die Höhe des Liquordruckes kein Verlaß, denn es ist klar, daß in dem Abschnitt, der punktiert wird, ein sehr hoher Druck existieren kann, ohne daß wir deswegen eine große Menge ohne Gefahr abnehmen dürfen**). Durch die jetzt üblichen Methoden der Untersuchung des Liquors in der Zählkammer ist es möglich, solche Gefahren auf ein Minimum einzuschränken; man muß sich in solchen

*) Müller und Fürbringer veröffentlichten je zwei Fälle von Hirntumor, die nach der Lumbalpunktion sehr rasch zum Exitus gekommen waren. Gumprecht hat im Jahre 1900 17 Fälle von plötzlichem Tode nach der Spinalpunktion zusammengestellt. Fast alle Kranke hatten Hirntumoren, vorwiegend in der hinteren Schädelgrube, und zeigten schon vor der Punktion deutliche Zeichen von Hirndruck. Gumprecht führt den Tod auf den Eintritt einer primären respiratorischen Lähmung zurück durch Unterbrechung der Liquorkommunikation zwischen Rückenmark und Hirnkammern.

**) Ossipow hat durch das Tierexperiment gefunden, daß die Lumbalpunktion Hyperämie in den Hirnhäuten und in der Hirn- und Rückenmarkssubstanz verursacht, ferner, daß wiederholte Punktionen multiple Blutungen verursachen.

Fällen eben mit einer Methode bescheiden. Sicher ist, daß wir, wenn wir nur eine kleine Menge Flüssigkeit nehmen, ernstliche Folgeerscheinungen der Punktion nur sehr selten bekommen.

Kommen nach der Punktion Infektionen vor, die die weichen Hirnhäute in Mitleidenschaft ziehen? In der Literatur ist nichts davon zu finden; nach einer Punktion, die ich an einer an Paralyse leidenden Patientin machte, kamen einige Tage nach der Punktion meningitische Erscheinungen, die auf eine schwere eitrige Meningitis hindeuteten. Patientin starb daran. Der nächste Gedanke war der, ob nicht die Infektion durch die Punktion gesetzt sei. Die Sektion ergab neben dem Befund der Paralyse eine eitrige Meningitis, von einer Mittelohreiterung ausgehend. Die Punktionstelle war frei von entzündlichen Erscheinungen. Der Fall ist sehr lehrreich; wäre die Sektion aus irgend einem Grunde nicht möglich gewesen, was wäre näher gelegen, als die Lumbalpunktion der Infizierung zu beschuldigen? Tatsächlich bietet die Lumbalpunktion immerhin eine gewisse Infektionsgefahr. Ich konnte in mikroskopischen Präparaten (Tafel XVI, Fig. 11) des Liquor nachweisen, daß kleine Hautpartikelchen sich in der aufgefangenen Flüssigkeit fanden, die durch die Nadel in den Liquor gestoßen und dann mit ausgeflossen waren. In dem Präparat waren in den Hautschichten Mengen der verschiedensten Kokken angehäuft, die eben auch bei intensivster Reinigung der Haut nicht hätten entfernt werden können und die eine gewisse Gefahr der Infektion in sich bergen.

Daß durch die Punktion Blutungen in die Gewebe vorkommen können, zeigt ein Fall von Rückenmarkstumor, den ich auf der Abteilung des Herrn Dr. Nonne im Krankenhause Eppendorf-Hamburg beobachten konnte: es war eine diffuse Blutung in den weichen Häuten in der Umgebung der Punktionsstelle zu konstatieren. Die Punktion war in diesem Falle zweimal abgebrochen worden, da nur etwas Blut zu bekommen war. Einen Einfluß auf den letalen Ausgang hatte die Blutung nicht gehabt.

Es ist einzusehen, daß es nicht möglich ist, anzugeben, wieviel Flüssigkeit im einzelnen Falle entnommen werden kann. Im allgemeinen kann man den Kranken, bei denen man einen vermehrten Zellgehalt erwartet, größere Mengen Liquor abnehmen, ebenso Epileptikern. Ich beschränke mich auf die Entnahme von 5—6 ccm in den genannten Fällen; dieses Quantum genügt, um alle zurzeit gebräuchlichen Untersuchungsmethoden durchführen zu können. In

anderen Fällen beschränke ich mich auf einige Tropfen, insbesonders bei Tumor des Zerebrospinalsystems. Handeln wir nach diesen Grundsätzen, werden wir auch das Mißtrauen, das bei der Mehrzahl der Ärzte der Lumbalpunktion noch entgegengebracht wird, überwinden. In manchen Fällen ist bei großer Unruhe der Kranken eine kurze Äthernarkose nicht zu vermeiden, insbesondere bei Kindern. Ratsamer ist es, wie ich es häufig tue, vor der Punktion einer Gabe von Scopulaminum hydrobromicum zu verabreichen (0,0005—0,001 g). Vor Wiederholung der Punktion läßt man zweckmäßig 8 Tage verstreichen, um eventuell zu starke Minderung der Liquormenge zu vermeiden.

An dieser Stelle möchte ich einer neueren Methode gedenken, die diagnostisch und therapeutisch manche Erfolge zu verzeichnen hat, der Hirnpunktion. Diese wurde von Neisser und Pollack eingeführt und von Weintraud, Lichtheim, Ascoti und besonders von B. Pfeifer in Anwendung gebracht. Die Erfahrungen darüber sind noch nicht abgeschlossen; die Gefahr von Hirnblutungen, die bei abnormer Lagerung der Gefäße der Dura droht, darf nicht allzugering eingeschätzt werden. Der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit hat diese Methode bisher nichts Wesentliches gebracht. Diagnostisch und therapeutisch ist der Wert der Hirnpunktion nicht zu unterschätzen, ich möchte besonders an die traumatischen Hirnblutungen erinnern.

3. Geschichtliche Entwicklung.

Die Lumbalpunktion wurde, soweit bekannt, zum erstenmal in der praktischen Medizin von einem amerikanischen Arzt, Leonard Corning, zur Anästhesierung durch Injektion von Kokain im Jahre 1885 verwendet. Neuerdings ziehen nach Biers Vorantritt die Chirurgen die Lumbalanästhesie sehr häufig heran, um Operationen des Rumpfes und der unteren Extremitäten schmerzlos verlaufen zu lassen. Quincke führte die Lumbalpunktion 1891 zu therapeutischen Zwecken ein, von der Überlegung ausgehend, daß bei manchen Krankheiten durch Verminderung der Zerebrospinalflüssigkeit die Hirndruckerscheinungen abnehmen würden. So wurde die Lumbalpunktion bei Hydrocephalus, Migräne und besonders bei allen Arten von Meningitis gemacht.

Der therapeutischen Ausnutzung folgte sofort die diagnostische, die zunächst bei der Meningitis einsetzte und die innere Medizin beschäftigte. Französische Forscher, insbesondere

Widal, Ravaut (1900), Dupré, Devaux, Monod klärten über die Verwendbarkeit der zytologischen Untersuchungen des Liquors in der Syphilidologie und Psychiatrie auf. Neben Siemerling brachte Nissl die französischen Arbeiten durch ein großes selbstuntersuchtes Material den deutschen Psychiatern und Neurologen nahe. An die Arbeiten über zytologische Untersuchungsmethoden haben sich dann in den letzten Jahren eine Menge Arbeiten angeschlossen, die die physikalische und chemische Beschaffenheit des Liquors aufzuklären suchten und uns sowohl in physiologischer als auch in pathologischer Beziehung große Fortschritte brachten.

Im folgenden werde ich zunächst auf die physikalischen Eigenschaften der Zerebrospinalflüssigkeit eingehen; dann soll die Betrachtung der chemischen Beschaffenheit und das Ergebnis der zytologischen Erforschung folgen.

Der zweite Abschnitt soll dem speziellen Teil gewidmet sein. Ein besonderes Augenmerk habe ich darauf gerichtet, die vorhandene Literatur nach Möglichkeit zu benutzen, die ich dann am Schlusse in einem Verzeichnis angefügt habe.

4. Physikalische Beschaffenheit.

Die Farbe der normalen Zerebrospinalflüssigkeit ist wasserhell. Das spezifische Gewicht beträgt 1003—1008. Bei krankhaften Prozessen, die mit einer chemischen oder morphologischen Veränderung einhergehen, verändert sich das spezifische Gewicht, es weist in der Regel höhere Werte auf.

Der Druck, unter dem der Liquor steht, wird entweder mit dem Quecksilber- oder mit dem Wassermanometer gemessen. Das Manometer wird praktisch am besten mit der Punktionsnadel verbunden. Im Quecksilbermanometer beträgt der Druck in liegender Stellung des Untersuchten nach Sahli 5—7,3 mm Hg. In pathologischen Zuständen fand er einen Hg-Druck von 15—60 mm, letzteren bei Meningitis und Hirntumor. Meist wird der Druck mit dem Wassermanometer gemessen. Hier fand als normalen Wert Sahli 60—100 mm im Liegen, Clergier durchschnittlich 125 mm beim Liegen, 410 mm beim Sitzen. Bei pathologischen Zuständen (Hirndruck) fand Sahli Werte von 200—800 mm Wasser im Liegen*). In seltenen Fällen soll der Druck bis zu 1000 mm steigen.

*) Hans Curschmann konstatierte, daß Kälteeinwirkungen am Rumpfe oder an den unteren Extremitäten in einigen Fällen von Meningitis eine sehr

Decoubaix kam zu der Ansicht, daß der Druck der Lumbalflüssigkeit bei den Exzitationspsychosen, bei der Paralyse und der Epilepsie etwas gesteigert ist. Er glaubt, daß der Nachweis erhöhten Druckes trotz mancherlei Ausnahmen doch einen „gewissen Verdachtsgrund" für die genannten Affektionen biete*). Apelt teilte mir mündlich mit, daß nach seinen Untersuchungen bei den Epileptikern der Druck sehr häufig stark erhöht ist**). Nach meiner Erfahrung findet sich bei Paralyse, Meningitis, Hirnlues, Tabes, Hirntumor meist gesteigerter Druck, ebenso häufig bei Hydrozephalus. Bei anderen organischen Affektionen des Zerebrospinalsystems, ferner bei funktionell Geisteskranken und Gesunden ist der Druck sehr verschieden. Man ist nicht selten erstaunt, bei Personen, die keinen Anhaltspunkt für eine organische Erkrankung des Zentralorgans bieten, den Liquor im Strahle der Kanäle entfließen zu sehen. Exzitationspsychosen bieten nach meiner Erfahrung an und für sich keine Erhöhung des Druckes, wohl aber ist es denkbar und wahrscheinlich, daß bei motorisch sehr erregten Kranken durch den starken Blutandrang eine Volumänderung des Gehirns einen stärkeren Druck der Zerebrospinalflüssigkeit zuwege bringt. Eine wesentliche Bereicherung hat die wissenschaftliche Erkenntnis durch die Druckmessung nicht erfahren; diagnostisch ist die Höhe des Druckes von äußerst geringem Werte. Es ist im Gegenteil wichtig, darauf hinzuweisen, daß bei der Druckmessung wenigstens mittels des Wassermanometers sehr viel Zerebrospinalflüssigkeit nötig ist, so viel, daß

erhebliche Steigerung des Liquordruckes um 50—70 mm verursachten; er führt dies auf eine Erhöhung des intrakraniellen Druckes (?) zurück. Im Schädel des Erwachsenen besteht nach den Untersuchungen Grasheys negativer Druck = — 13 cm Wasser; im Duralsack ist nach Naunyn und Schreiber positiver Druck = + 60 cm Wasser. Nach Landois muß der Druck eine Höhe bis etwas unter dem arteriellen Druck in der Karotis erhalten, ehe die eigentlichen Hirndrucksymptome eintreten: anfallsweise Kopfschmerzen, Schwindel, Bewußtlosigkeit, Erbrechen, Pulsverlangsamung, langsame, oberflächliche Atmung, Konvulsionen, Unterlaufung der Konjunktiva, ausgelöst durch die Anämie des Gehirns. Erreicht der Druck nur eine mäßige Höhe, so bleiben die genannten Erscheinungen latent; trotzdem entwickeln sich nach Landois Ernährungsstörungen im Gehirn mit konsekutiven Erscheinungen: dauernde geringe Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Muskelschwäche, Sehstörungen (durch Neuroretinitis mit Stauungspapille).

*) Bei Meningitis serosa wurde bedeutende Druckerhöhung gefunden.

**) Skoczynski fand bei epileptischen Anfällen ein Steigen des Druckes auf 300—800 mm; der Ansicht Kochers, daß Spannungen des Druckes imstande seien, epileptische Anfälle auszulösen, pflichtet er nicht bei.

nach meiner Ansicht gerade in den Fällen, bei denen die Druckmessung differentialdiagnostisch noch von Wert sein könnte, insbesondere bei Tumoren, durch die Entnahme des Liquors Gefahr für den Patienten heraufbeschworen werden kann. Weiterhin ist erwähnenswert, daß bei der Entnahme größerer Mengen während des Abfließens der Druck sinkt, so daß eine exakte Messung nicht möglicht ist. QUINCKE hat den therapeutischen Wert der Druckverminderung hervorgehoben. Bei Migräne und Hydrozephalus ist ein solcher nicht zu konstatieren. Bei Meningitis tuberculosa, purulenta und epidemica ist die öftere Anwendung der Lumbalpunktion zur Entlastung des Zentralorgans heute noch üblich, und es wird behauptet, daß durch die öftere Entnahme von Liquormengen wesentliche Besserungen im Prozeß zustande gekommen sind*).

5. Chemische Beschaffenheit.

Die Zerebrospinalflüssigkeit, deren Reaktion alkalisch ist, besteht normalerweise aus 98,74 Proz. Wasser, 1,25 festen Stoffen und 0,03—0,06 Albumin; ferner findet sich eine die FEHLINGsche Lösung reduzierende Substanz, welche Dextrose sein soll. Dieselbe verschwindet nach dem Tode rasch. Unter den Salzen sind Kalisalze und Phosphate vorherrschend, nicht Natriumsalze, wie in der Lymphe (LANDOIS)**); HALLIBURTON hielt das Eiweiß der Zerebrospinalflüssigkeit für ein Gemenge von Globulin und Albumose; selten finde sich etwas Pepton und nur in besonderen Fällen etwas Serumalbumin. HAMMARSTEN fand Harnstoff sehr häufig, aber nicht immer; die Menge derselben beträgt normalerweise im Maximum 0,3—0,4 g***). HALLIBURTON fand in der normalen Zerebrospinalflüssigkeit minimale Spuren von Cholin, einer Substanz, die bei der Zersetzung von Lecithin, Kephalin und anderen phosphorhaltigen Fetten

*) PIERRE MARIE ist der Ansicht, daß durch die Lumbalpunktion bei Urämie eine Verminderung der Kopfschmerzen herbeigeführt wird; bei Krampferscheinungen hält er die Punktion für erfolglos. KRÖNIG fand bei Eklampsie keinen therapeutischen Effekt der Punktion. GERHARDT sah Erfolge bei den Kopfschmerzen Chlorotischer und alter Luetiker.

**) BLUMENTHAL fand in der Zerebrospinalflüssigkeit als abweichend von allen anderen Organen 20—30 Proz. Kalisalze und nur 15 Proz. Natriumsalze; er glaubt, dieser Befund deute auf eine Abstammung des Liquors von den Zentralnervenorganen.

***) Nach WIDAL und FROIN beträgt der Gehalt an Harnstoff 0,15 bis 0,35 Promille.

gebildet wird und ein Zerfallsprodukt nervöser Substanz darstellt. Den Gehalt der Spinalflüssigkeit an Zucker geben Launois und Boulud auf 0,4—0,5 Promille an*).

Die Substanz, die das Interesse derjenigen, die sich mit der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit abgeben, am meisten in Anspruch genommen hat, ist das Eiweiß. Sehr eingehend hat sich Nissl mit der qualitativen und quantitativen Untersuchung beschäftigt. Die gewöhnlichen Eiweißproben, wie sie zur Untersuchung des Eiweißes im Urin z. B. angewendet werden, also Kochprobe usw., geben bei der Zerebrospinalflüssigkeit positiven Befund. Welcher Art ist nun das Eiweiß des Liquors? Darüber gehen die Meinungen auseinander. Landois hält das Eiweiß, daß sich normalerweise findet, für Albumin; Hammarsten fand ein Gemenge von Globulin und Albumose, Siemerling Globulin und kein Albumin; Halliburton meint, daß im normalen Liquor Albumin fehle; der am reichlichsten vorkommende Eiweißstoff sei Nukleoproteid. Nissl ist bei seinen qualitativen Untersuchungen zu keinem bestimmten Schlusse in bezug auf die Art des Eiweißes gekommen. Erst benutzte er eine Fällung des Eiweißes mit Magnesiumsulfatlösung, die nicht zum Ziele führte, dann eine in der Kälte übersättigte Ammoniumsulfatlösung. Auch mit letzterer kam Nissl zu keinen bestimmten Resultaten. Er fand in manchen Fällen bei letzterer Reaktion eine Trübung, bei manchen nicht, eine Gruppierung nach bestimmter Richtung erschien ihm nicht möglich. Nur bei der Kochprobe nach Zusatz von Essigsäure ergab sich in allen untersuchten Fällen, normalen und krankhaften, eine Trübung des Liquors. Neben Guillain und Henkel beschäftigte sich Cimbal mit der Eiweißuntersuchung; er unterschied Fraktion I, (Reaktion nach Beimengung von Zinksulfatlösung), und Fraktion II, Kochprobe. Die Untersuchungen von Nonne

*) Pfaundler ist der Ansicht, daß die Anwesenheit von Zucker für normale Beschaffenheit des Liquor spreche.

Widal, Sicard und Ravaut haben Bestimmungen des Gefrierpunktes der Zerebrospinalflüssigkeit gemacht, verschiedene andere Autoren (Castaigne, Ceconi, Lévi) haben dieselben wiederholt. Fuchs und Rosenthal fanden den Gefrierpunkt in allen Fällen bis auf Meningitis über dem Werte $\Delta = -0{,}50°$; als obere Grenze ergab sich $\Delta = -0{,}56°$. Bei Meningitis steht Δ wesentlich tiefer, die untere Grenze ist $\Delta = -0{,}40°$. Dieselben Autoren untersuchten ferner die elektrische Leitfähigkeit, und sie kamen zu dem Schlusse, daß, je ärmer im allgemeinen die untersuchte Zerebrospinalflüssigkeit an gelösten Substanzen ist, desto geringer auch ihre Leitfähigkeit ist.

und Apelt führten zu einem brauchbaren und bedeutsamen Resultate. Sie untersuchten neutral oder sehr schwach alkalisch (normal) reagierende Zerebrospinalflüssigkeit, der sie eine gleiche (meist 2 ccm) Menge von neutral reagierender, heiß gesättigter Ammoniumsulfatlösung beimengten. Das Vorhandensein von Blut macht die Reaktion unbrauchbar. Die beschriebene Reaktion nannten sie Phase I, und unterschieden dabei: Spur Opaleszenz - Opaleszenz — Trübung. Die Phase I ist positiv, wenn 3 Minuten nach Mischung Opaleszenz oder Trübung auftritt. Das positive Resultat der Reaktion deutet nach der Anschauung der Autoren wahrscheinlich auf Globulin hin; ein positives Resultat erhielten sie nur bei krankhaften Zuständen, auf die ich später noch zurückkommen werde. Phase II ist die obenerwähnte Trübung, die normalerweise bei der Kochprobe nach Essigsäurezusatz eintritt, nach Nonne und Apelt wahrscheinlich Albuminreaktion. Aus dieser Darstellung geht hervor, daß die qualitativen Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit bis jetzt noch zu keinem befriedigenden Resultat geführt haben. Wir wissen noch nicht mit Bestimmtheit, welche Eiweißstoffe wir normaler- und krankhafterweise finden können; zweifellos aber haben die Untersuchungen klinisch manche wertvolle Resultate zutage gefördert.

Die quantitativen Untersuchungen des Eiweißes beziehen sich auf die Gesamteiweißmenge*). Im folgenden soll zunächst vom normalen Liquor die Rede sein.

Blumenthal fand, daß sich das Verhältnis der Eiweißmenge der Zerebrospinalflüssigkeit zu der des Blutes und der Lymphe verhält wie 0,2 : 7 : 4,5 Proz.

Siemerling fand 0,02—0,1 Proz. Eiweiß im normalen Liquor, Sahli 0,025 Proz., Landois 0,03—0,06 Proz.**); im Durchschnitt haben wir also 0,025—0,03 Proz. Eiweiß im Liquor zu erwarten. Die Messung findet am besten mit dem Esbachschen Reagens statt. Nissl hat zur Bestimmung der Eiweißmenge graduierte Röhrchen anfertigen lassen und nach diesen seine Resultate berechnet. Die Schwierigkeit dieser Methode besteht darin, daß bei Ungleichheit der Gradierung nach Anfertigung in verschiedenen Werkstätten die Resultate schwer

*) Nur Cimbal versuchte die Eiweißstoffe getrennt quantitativ zu untersuchen und fand bei Fraktion I 0,03—0,07 Proz. Eiweiß, bei Fraktion II höchstens eine leichte Trübung.

**) Donath 0,02—0,05 Proz., Jaksch 0,01—0,02 Proz., Cimbal im Höchstfall 0,08 Proz.

zu vergleichen sind. Nach meinen Ergebnissen findet sich normaler weise durchschnittlich 0,02 Proz. Eiweiß im Liquor.

Wie verändert sich die chemische Zusammensetzung der Zerebrospinalflüssigkeit bei Krankheitsprozessen? Es kann sich die Farbe des Liquors ändern, und zwar durch Blutbeimengung. Bei Cholurie und Cholämie konnte bisher Gallenfarbstoff mit den gebräuchlichen klinischen Methoden sehr selten nachgewiesen werden. Eingehende chemische Untersuchung läßt nach Mongour geringste Quantitäten auffinden. Gilbert und Castaigne fanden in drei von 18 Fällen Gallenfarbstoff in der Spinalflüssigkeit.

Wir finden bei Pacchymeningitis haemorrhagica, Ventrikelblutung, bei basalen Blutungen nach Frakturen, bei Durchbruch von apoplektischen Blutungsherden blutige Tinktion der Liquors. Der Blutfarbstoff ist nachzuweisen als spezifischer Streifen im Spektrum oder auch mittels der sonst üblichen chemischen Blutfarbstoffreaktionen. Ein sehr feines Reagens stellt das Bencidin dar, das mit Eisessig gemischt bei Gehalt der Flüssigkeit an Blut eine grünliche Farbe erzeugt. Je nach der seit der Blutung verflossenen Zeit ändert sich die Farbe der Zerebrospinalflüssigkeit. Französische Forscher haben sich eingehend mit den Hirnblutungen beschäftigt, so Bard, Tuffier und Milian, Sicard, Widal, Chmielewska und Froin. Letzterer berichtet, daß die Farbe des Liquors direkt nach der Blutung leicht gelb tingiert ist, dann nimmt die Gelbfärbung rasch zu; ungefähr 7 Tage nach der Blutung nimmt die Flüssigkeit meist eine rötliche Farbe an (rose-jaunâtre), welche nach weiteren 10 Tagen in eine gelbe und in eine leicht gelbe nach weiteren 7 Tagen übergeht, um schließlich 4 Wochen nach der Blutung wasserklar zu werden. Bei sehr starken Blutungen kann der Liquor blutig tingiert sein.

Stammt der Blutfarbstoff aus einer Blutung des Zentralnervensystems oder aus einer artifiziellen Blutung? Diese Frage ist nach Chmielewska nur durch Hämolyse festzustellen. Die hämolytische Kraft ist im allgemeinen bei der Blutung gesteigert, erst später sinkt sie. Ein wichtiges Merkmal zur Unterscheidung der Blutbeimischung durch den Eingriff der Punktion und der nach Hirnblutung ist das, daß die Flüssigkeit im ersten Fall nach Zentrifugierung und dadurch zu Boden gesetzten Blutkörperchen wasserklar zu sein, im zweiten Falle die charakteristische Gelbfärbung aufzuweisen pflegt*).

*) Zweifellos kann aber auch bei ganz frischen Blutungen des Zentralnervensystems nach dem Zentrifugieren die Flüssigkeit wasserhell sein. Hérault

Den Harnstoffgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit fanden Widal und Froin bei Nephritis mit Urämie auf das 10fache vermehrt; statt 0,3 Promille erhielten sie 3,73—4,48 Promille. Eine starke Vermehrung desselben auf 1—3 Promille zeigte sich auch in Fällen von schwerer Arteriosklerose, bei denen vor dem Tode zerebrale Symptome auftraten. Nach Ansicht der genannten Autoren geht der Harnstoffgehalt des Blutserums mit dem der Zerebrospinalflüssigkeit fast ganz parallel. Während, wie oben bemerkt, Cholin normalerweise in ganz geringen Mengen vorkommt, haben Plott und Halliburton in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten mit Paralyse Cholin in größeren Mengen gefunden. Im normalen Blut findet sich kein Cholin. Die Cholinkristalle stellte Donath durch Ausfüllen mit Platinchlorid her. Die Methode wurde von Peritz und besonders von Mansfeld angegriffen, der behauptete, daß die gefundenen Kristalle Ammoniumplatinchlorid seien, wie sie sich aus dem Liquor darstellen lassen; Skoczynski und Rosenfeld bestätigten Donaths Ansichten.

Neben den Befunden bei Paralyse konnte Donath Cholin auch bei Epileptikern nachweisen. Er glaubt, daß Cholin die die Konvulsionen erzeugende Substanz ist. Dieser Ansicht widersprach Skoczynsky, während Rosenfeld Donath im wesentlichen recht gab; auch er konnte bestätigen, daß Cholin auf die Hirnrinde gebracht krampferregend wirkt. Skoczynsky fand bei Epilepsie nur geringe Mengen Cholin. Halliburton baute auf dem Cholin die weitgehendsten Schlüsse auf. Er fand, daß Injektion cholinhaltiger Flüssigkeit in die Blutbahn eines narkotisierten Tieres ein Fallen des Blutdruckes bewirkte. Er injizierte Hirnmasse in physiologischer Kochsalzlösung, reines Cholin und salzsaures Cholin. „Auszüge aller Arten von Nervenmaterial ergaben Blutdruckerniedrigung. Bei stärkerem Zerfall von Hirngewebe, wie z. B. bei der Paralyse, enthält die Zerebrospinalflüssigkeit die Zerfallsprodukte. Das Blut enthält während des Anfalls dieselbe toxische Substanz wie der Liquor. Die Substanz in

gibt als wesentliches Unterscheidungsmittel an, daß bei Hirnblutung die Flüssigkeit gleichmäßig dunkel aussieht und nicht koaguliert. — Ein absolut sicheres Unterscheidungsmittel bei ganz frischer Blutbeimengung besitzen wir nicht. Das wesentlichste bleibt, daß bei artifizieller Blutung nach kurzer Zeit des Ausfließens klare Flüssigkeit zu bekommen ist. In zweifelhaften Fällen wird die Wiederholung der Punktion nach einigen Tagen notwendig sein. Wichtiger als die Farbe scheint mir die Zelluntersuchung zu sein, die uns wesentlichere Unterscheidungspunkte an die Hand gibt.

der Zerebrospinalflüssigkeit erweist sich in der Wirkung und dem chemischen Verhalten identisch mit Cholin. Dasselbe ruft vorübergehend Fallen des arteriellen Blutdruckes hervor; dieses wird in gewissem Grade durch die Wirkung auf das Herz bedingt. Das Fallen ist auch, und wahrscheinlich hauptsächlich, verursacht durch die Erweiterung der peripheren Blutgefäße, speziell im intestinalen Gebiet. Die Milz erleidet eine bemerkenswerte Kontraktur; die Wirkung auf die Bauchgefäße ist bedingt durch eine direkte Wirkung der Substanz auf den neuromuskulären Apparat dieser Gegefäße; denn nachdem der Einfluß des Zentralnervensystems durch Durchschneidung des Rückenmarks oder der Splanchnici ausgeschlossen ist, verursacht Cholin immer noch das typische Fallen des arteriellen Druckes. Bei Atropin tritt kein Fallen des arteriellen Druckes ein. Neurin wurde nie gefunden; dasselbe ruft eher eine Konstriktion als eine Erweiterung der peripheren Gefäße hervor."

Cholin wurde außer bei Paralyse und Epilepsie von Grünbaum in einigen Fällen von multipler Sklerose, Paralysis agitans, Tabes dorsalis, progressiver Muskelatrophie, Myelitis transversa und Myasthenia gravis gefunden*). Zu erwähnen ist, daß Hofmann bei Eklampsie in einem Falle im Liquor Karbaminsäure fand, die nach Ansicht einiger Autoren (Ludwig und Sabor) diese Erkrankung verursachen kann. Bei derselben Erkrankung fand Lockemann sowohl in der Zerebrospinalflüssigkeit, als auch im Blut und Urin Fleischmilchsäure, die durch Überführung in das Zinksalz identifiziert wurde. Er führt als Ursache der Eklampsie mangelhafte Oxydation des Eiweißes als eine Minderung des Harnstoffprozentes an.

Donaths Untersuchungen ergaben Phosphorsäure bei Erkrankungen des Zerebrospinalsystems, und zwar fand er, ohne die Phosphorsäure des Eiweißes mitzurechnen, als höchste Werte 0,177 Promille

*) Wilson stellte Cholin bei 10 Tabesfällen unter 12 fest; ferner außer bei Epilepsie auch bei Hirntumor, Hirnerschütterung, syphilitischer Hemiplegie und Hirnblutung. Skoczynski fand Cholin in 31 von 34 Fällen von Paralyse, in 3 Fällen von Lues cerebrospinalis, in 2 Fällen von Hydrozephalus; ferner außerordentlich reichlich bei multipler Sklerose. Kauffmann bestreitet die Richtigkeit der Methoden, mit denen das Cholin in der Lumbalflüssigkeit dargestellt worden ist. Nach ihm kommt Cholin bei Geisteskranken in so geringen Mengen vor, daß deren Nachweis in exakt chemischer Weise nicht möglich ist. Daraus ergibt sich die Schlußfolgerung, daß dem Cholin keine Bedeutung für die Pathologie und Ätiologie der progressiven Paralyse und besonders der Epilepsie beizumessen ist.

bei Tumor cerebri, 0,2 Promille bei Tabes dorsalis und 0,219 Promille bei progressiver Paralyse. Die übrigen Nervenkrankheiten sowie Gesunde zeigten einen gleichen Mittelwert. Donath führt die Höhe des Eiweißgehaltes auf den Untergang von Nervengewebe zurück. Nonne und Apelt fanden auch bei einem nervengesunden Neurastheniker diese Substanz nach Zusatz von salpetersäurehaltiger Ammonium-Molybdat-Lösung, wie Donaths Methode vorschreibt. Neuestens bezweifelte Donath die Methodik der genannten Autoren als richtig. Daraufhin stellten Apelt und Schumm neuerdings eingehende Untersuchungen an, die dartun, daß Donaths Werte viel zu hohe sind. Sie fanden nach Ausfällen des Eiweißes bei Epilepsie 0,0016—0,0039 Proz., bei Paralyse 0,0056—0,0074 Proz., bei Urämie 0,0091 Proz. und bei chronischem Alkoholismus im Delirium tremens 0,0053 Proz. Nach dem Tode steigert sich die Menge der Phosphorsäure auf das 3—11fache. Die Mengen sind also wesentlich kleiner als nach Donath, und zwar ist der Unterschied zwischen den einzelnen Erkrankungsformen ein recht geringer.

Bei Diabetes mellitus fanden Launois und Boulud eine beträchtliche Vermehrung des Zuckergehalts in der Zerebrospinalflüssigkeit um das Dreifache, also etwa 1,2—1,6 Promille. Sicard glaubt, daß eine proportionale Beziehung zwischen dem Urinzucker und dem Zuckergehalt des Liquor besteht.

Die qualitative Untersuchung des Eiweißgehaltes durch Nonne und Apelt haben die Erkenntnis des Verhaltens der Eiweißstoffe bei Krankheitszuständen wesentlich gefördert. Sie fanden, daß die Zerebrospinalflüssigkeit bei tertiärer Lues des Zentralnervensystems, bei Paralyse und Tabes immer Phase I (wahrscheinlich Globulinreaktion) positiv ergibt. Bei Kranken, die früher Lues hatten, ohne nachweisbare Störungen des Zentralnervensystems zur Zeit der Untersuchung zu haben, fand sich niemals Phase I. Andererseits fand sich Phase I bei einigen Erkrankungen, die mit Lues nichts gemein haben, so bei Erkrankungsfällen des Konus, der Cauda equina, bei Urämie. Aus eigener Erfahrung kann ich einen Fall von Idiotie zufügen, bei dem Lues in Betracht kommt, dessen Liquor Phase I ergeben hat; fernerhin gibt es zweifellos Fälle von Lues, bei denen Phase I positiv ist und die keinen Befund von seiten des Zentralnervensystems ergeben; es ist abzuwarten, ob in diesen Fällen außer der Zellvermehrung, die vorhanden war, später Symptome einer organischen Erkrankung auf luischer Basis zutage treten werden.

Sollten weitere Untersuchungen die Resultate von Nonne und Apelt bestätigen, so wären wir um ein weiteres wichtiges Hilfsmittel bereichert, das insbesondere dann von wesentlichem Einfluß wäre, wenn es sich um die Differentialdiagnose zwischen Apoplexien syphilitischer oder nichtsyphilitischer Herkunft handelte. Weiterhin käme es in Betracht bei der Differentialdiagnose zwischen beginnender progressiver Paralyse und zerebraler Neurasthenie früher syphilitisch Infizierter, ebenso bei der Differentialdiagnose zwischen Tabes dorsalis und spinaler Neurasthenie der Luiker, schließlich wäre die Reaktion zu verwerten bei der Differentialdiagnose zwischen Epilepsia idiopathica und progressiver Paralyse.

Sehr zahlreich sind die Untersuchungen, die die quantitative Eiweißbestimmung zur Grundlage haben. Nissl fand die höchsten Werte bei Paralyse mit 8 Teilstrichen; der niedrigste betrug 3,2 Teilstriche, was ungefähr 0,2—0,05 Proz. Eiweiß entspricht. Sehr starke Vermehrung des Eiweißes wurde von Nissl noch bei arteriosklerotischer Demenz gefunden. Lenhartz fand bei Fällen von Hirntumoren und Apoplexien ausnahmsweise eine Eiweißmenge von 0,15 bis 0,225 Proz.; er meint, daß ein Eiweißgehalt von über 0,025 für Meningitis spreche. Siemerling ist der Ansicht, daß mit der Lymphozytose, die auf eine meningitische Reizung hinweise, meist eine Eiweißvermehrung verbunden ist. Skoczyneki schließt sich bezüglich des Eiweißbefundes den Nisslschen Resultaten an. Clergier fand bei Paralytikern eine Eiweißvermehrung. Aber im Gegensatz zu Ardin-Delteil, der behauptet, daß die Menge des Eiweißes mit der Entwicklung der Krankheit und der Lymphozytose parallel gehe, ist Clergier der Ansicht, daß die Eiweißmenge in keinem Zusammenhange stehe mit dem mehr oder weniger weit vorgeschrittenen Krankheitszustand. Decoubaix fand den Eiweißgehalt bei Paralyse „meist" erhöht, bis zu 0,24 Proz. Henkel fand starke Eiweißvermehrung bei Myelitis bei relativ niedriger Zellzahl*). Kutner ist der Ansicht, daß bei Paralyse Eiweiß- und Zellgehalt meist parallel gehen, bei anderen Erkrankungen sei das nicht der Fall. Ich habe einen Teil der Eiweißbestimmungen schon früher veröffentlicht. Es ergab

*) Rieken konnte bei Tumor cerebri 0,217 Proz. Eiweiß feststellen; Lichtheim fand bei Meningitis tuberculosa 0,16 Proz., bei Hirngeschwülsten Spuren von Eiweiß bis zu 0,08 Proz., bei Hirnabszeß 0,07 Proz., bei akuter Myelitis 0,1 Proz. Schäfer setzte den Eiweißgehalt bei Dementia paralytica und epileptica auf 0,03—0,05 Proz. fest.

sich damals, daß sich bei 55 Fällen, in denen Lymphozytose vorhanden war, ein Durchschnittswert von 2,5 Teilstrichen (nach Nissls Methode) fand, das sind ungefähr 0,04 Proz. Eiweiß; bei 39 Paralysen fand sich ein Durchschnitt von 2,9 Teilen, also ungefähr 0,05 Proz. Eiweiß. 11 Fälle, die die Residuen einer Syphilis mit Lymphozytose zeigten, hatten Werte von 4—$1^1/_2$ Teilen, durchschnittlich 2,5 Teile, d. i. 0,04 Proz. Eiweiß. Ich kam damals zu dem Schlusse, daß bei positivem Lymphozytenbefund der Eiweißgehalt in der Zerebrospinalflüssigkeit größer ist als bei negativem. Von besonderer Bedeutung für die Diagnostik schien mir das Resultat nicht, da bei einer Anzahl von Fällen mit und ohne positiven Zellbefund dieselben Zahlen zu erhalten waren. Bei Arteriosklerose ergab sich kein erhöhter Eiweißgehalt. Im folgenden will ich die Resultate geben, wie sie weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete ergeben haben.

Der normalen Zerebrospinalflüssigkeit entspricht ein Eiweißgehalt von durchschnittlich 1—1,5 Teilstrichen, was ungefähr 0,02 Proz. Eiweiß beträgt: die Werte schwanken von $^3/_4$ bis zu 2 Teilstrichen, also von 0,015—0,035 Proz. Finden sich mehr als 2 Teilstriche Eiweiß, was einem Prozentgehalt von 0,035 entspricht, so ist eine pathologische Eiweißvermehrung anzunehmen. Dieselbe geht im Durchschnitt parallel mit der Vermehrung der Zellen

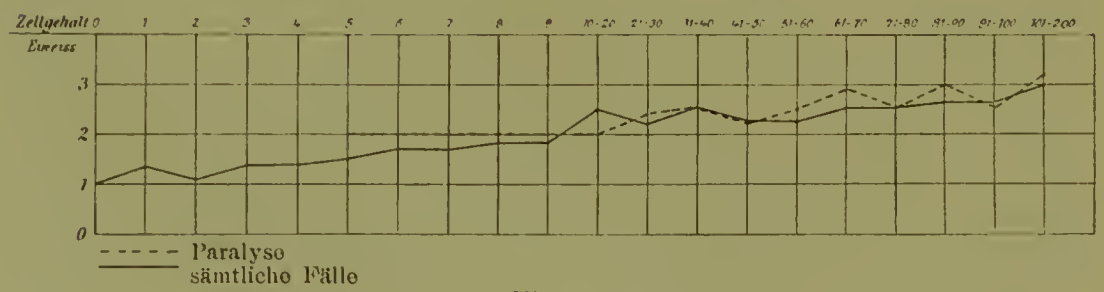


Fig. 1.

in der Spinalflüssigkeit (s. Fig. 1), und zwar trifft dies für alle Formen der Erkrankungen zu, die ich zu untersuchen Gelegenheit hatte. Die progressive Paralyse (inkl. Tabesparalyse) folgt fast vollständig der Kurve, welche die sämtlichen Fälle im Durchschnitt ergaben. Ich konnte 137 Fälle von Paralyse auf Eiweiß quantitativ untersuchen. Das einzige wesentlich abweichende Moment ist das, daß die Paralyse mit einem verhältnismäßig höheren Eiweißgehalt bei den Fällen, die mit geringer Zellzahl einhergehen, verbunden ist (Fig. 1 u. 2). Kurve 1 zeigt das Verhältnis des Eiweißquantums zu den

Zellzahlen, wie es der Durchschnitt aller Fälle und der Fälle von Paralyse ergibt.

In Fig. 2 ist Zellvermehrung und Eiweißgehalt in Kurvenform dargestellt, wie sich die Ergebnisse nach der französischen Methode gestalten; hier ist deutlich zu erkennen, welche Verhältnisse wir bei der Hirnlues zu erwarten haben. Die Hirnsyphilis beginnt im Gegensatze zur Paralyse mit sehr geringen Werten; dieselben steigen aber bei den Fällen, bei denen eine sehr starke Zellvermehrung vorhanden ist, rasch weit über das Maß hinaus, das der Durchschnitt der sonstigen untersuchten Fälle ergibt. Dieses Ansteigen des Quantums Eiweiß über den Durchschnitt beträgt 1,3 Teilstriche, also etwa 0,025 Proz. Eiweiß. Praktisch ergibt sich aus dem Erwähnten einerseits, daß ein hoher Eiweißgehalt bei relativ geringen Zellzahlen für Paralyse spricht; eine Eiweißmenge über 4 Teilstriche (0,07 Proz.) ist im allgemeinen für das Vorhandensein einer Hirnlues zu verwerten. Andererseits ist ein niedriger Eiweißwert bei geringer Zellvermehrung gegen die Diagnose Paralyse zu verwerten, obwohl in einzelne Fälle von Paralyse Eiweißwerte von 4—5 Teilstrichen konstatiert werden können. Immerhin kommen Eiweißquanta von 6, 7 bis zu 30 Teilstrichen, wie ich sie bei Hirnlues mit schweren meningomyelitischen Erscheinungen antraf, bei Paralyse nicht vor.

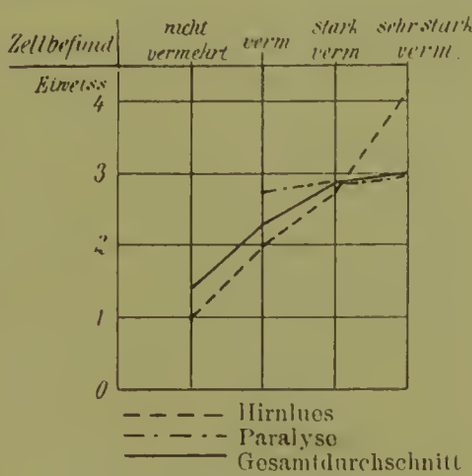


Fig. 2.

Die Fälle von Arteriosklerose, die ich untersucht habe, geben im Durchschnitt einen Eiweißgehalt von 2 Teilstrichen (0,035 Proz.), also eine geringe Vermehrung des Eiweißes bei geringen Zellzahlen. Eine Vermehrung des Eiweißes über das genannte Maß konnte ich bei diesen Fällen nicht antreffen. Starke Eiweißvermehrung ergab ein Fall von Meningitis purulenta mit $5^1/_2$ Teilstrichen (0,25 Proz.). Sonstige Fälle von Meningitis ergeben geringere Quantitäten. Auch Tabes dorsalis zeigt keine sehr wesentliche Eiweißvermehrung. Sämtliche andere Krankheitsgruppen, die ich untersucht habe, die verschiedenen Alkoholpsychosen, gewöhnlicher chronischer Alkoholismus, Epilepsie, Idiotie ergeben keine Eiweißvermehrung. Lues zeigt in einer Anzahl von Fällen bei Zellver-

mehrung eine entsprechende Eiweißvermehrung. Die Frage ob eine Quecksilberkur eine Verminderung des Eiweißgehaltes zustandebringen kann, ist nach dem mir zu Gebote stehenden Material von Hirnlues zu verneinen. In zwei Fällen nahm der Eiweißgehalt um $^1/_2$ Teilstrich ab; in einem Falle blieb der Eiweißgehalt der gleiche, in drei Fällen nahm die Eiweißmenge zu, zweimal um $^1/_2$ Teichstrich, in einem Falle um $2^1/_2$ Teilstriche von 5 auf $7^1/_2$! Auf das Verhalten der Zellzahlen bei Quecksilberkur komme ich später zurück; ich kann hier nur erwähnen, daß dabei gerade umgekehrte Verhältnisse statthaben. Mehrfache Untersuchungen des Eiweißgehaltes in einzelnen Fällen in Zwischenräumen von Wochen und Monaten ergaben keine wesentlichen Differenzen; es sind Unterschiede von $^1/_2$—1 Teilstrich zu finden. Nur zwei Fälle ergaben eine wesentliche Differenz; der erste ist der eben erwähnte, in dem die Eiweißmenge nach Quecksilberkur stieg, während die Zellmenge wesentlich abnahm; als zweiter Fall ist eine atrophische Sklerose des Gehirnes anzuführen, bei der ohne wesentliche Änderung des Gehaltes an Zellen — es war der Zellbefund immer ein sehr geringer — und ohne besonderen therapeutischen Eingriff das Eiweißquantum innerhalb von 3 Monaten von 3 Teilstrichen (0,05 Proz.) auf $^3/_4$ Teilstrich (0,015 Proz.) sank. Irgendwelche wesentliche Änderung im Bilde der sehr rasch fortschreitenden Krankheit war nicht zu konstatieren.

Schließlich ist zu erwähnen, daß nach Blumenthal per os oder subkutan gegebene Medikamente häufig nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit übergehen; dasselbe scheint nach dem Autor für Bakteriengifte zu gelten. Nach Widal und Sicard geht Jodkali nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit über*).

Anzuführen ist ferner, daß die Wassermannschen luischen Antistoffe, die sich bei einem Teile der Luiker, ferner bei fast sämtlichen Paralytikern und Tabikern im Blute finden, bei den Fällen von Paralyse fast immer und bei Tabes ungefähr in der Hälfte der Fälle auch in der Zerebrospinalflüssigkeit nachzuweisen sind.

Die Reaktion ist keine spezifische, sie findet sich auch bei Scharlach, Schlafkrankheit, Diabetes mellitus; immerhin ist sie für die Diagnose von Lues und Paralyse von Wert. Der Nachweis des

*) Cimbal konnte in einem Falle den Übergang von Morphium bei einer subkutanen Gabe von 0,04 g mit dem Fröhdeschen Reagens in der Spinalflüssigkeit nachweisen.

Zusammenhanges von Lues und Paralyse bzw. Tabes ist dadurch sehr wahrscheinlich geworden, aber noch nicht absolut gelungen.

Nach Plaut geht die Stärke der Reaktion bez. der Antistoffe und der Zellgehalt der Spinalflüssigkeit nicht parallel; nicht in jedem Falle, wenn die Zerebrospinalflüssigkeit Zellvermehrung aufweist, finden sich luische Antistoffe; in einer Reihe von Fällen finden wir Zellvermehrung ohne Antistoffe. — Ardin-Delteil und Monfroin fanden in Übereinstimmung mit Sicard und im Gegensatz zu Bellisari, wie sie in einer Arbeit über die Giftigkeit der Zerebrospinalflüssigkeit bei progressiver Paralyse mitteilen, daß die Zerebrospinalflüssigkeit bei Paralytikern selbst zu 99 ccm pro Kilogramm Kaninchen toxisch völlig unwirksam ist.

6. Zytologische Beschaffenheit.

In der normalen Zerebrospinalflüssigkeit findet sich nur eine geringe Zahl von lymphozytären Zellelementen. Auf ihre Zahl und Form komme ich später zurück. Im folgenden soll Erwähnung finden, was von Organismen in der Zerebrospinalflüssigkeit unter pathologischen Verhältnissen zur Beobachtung kommt.

a) Tierische Parasiten.

Hartmann veröffentlichte einen Fall, bei dem mit der Lumbalflüssigkeit ein gallertartiger Klumpen entleert wurde, der sich mikroskopisch als Sack eines Cysticercus cellulosae nachweisen ließ. Derselbe — die Finne der Taenia solium — findet sich am häufigsten im Gehirn in Form von erbsen- bis haselnußgroßen Blasen. Dort kommen sie nach Oppenheim vor in den Maschen der Pia und Arachnoidea, in den Hirnfurchen, seltener tief im Mark, nicht selten ganz frei in den Hirnventrikeln. Der Fall Hartmanns beweist, daß der Cysticercus in der Zerebrospinalflüssigkeit frei schwimmend vorhanden sein kann.

b) Bakterien.

Von wesentlichster Bedeutung ist das Vorkommen von Bakterien in der Lumbalflüssigkeit. Von den Bazillen ist der hier wichtigste der Tuberkelbazillus. Derselbe findet sich bei der Tuberkulose des Zentralnervensystems, vor allem bei der tuberkulösen Meningitis, mag dieselbe allgemeiner oder mehr lokaler Art sein. Die Methode zur Darstellung der Bakterien der Zerebrospinalflüssig-

keit ist, soweit nicht Kulturen auf Nährböden in Betracht kommen, folgende. Eine Menge von einigen Kubikzentimetern Flüssigkeit, die steril aufgefangen ist, wird $^3/_4$—1 Stunde lang zentrifugiert. Das Sediment, dessen Stärke sich nach dem Gehalt der Spinalflüssigkeit an Zellelementen richtet, wird nach Abschütten der Flüssigkeit steril entnommen und auf einen Objektträger gebracht. Bei wenig Sediment ist es vorzuziehen, einige Tropfen aufträufeln zu lassen, bei viel Sediment kann man die Flüssigkeit ausstreichen. Dann wird rasch getrocknet und entsprechend gefärbt. Bei Untersuchung auf Tuberkelbazillen empfiehlt es sich, das Fibringerinnsel, das bei intensivem Krankheitsprozesse sich hier findet, nach Zentrifugieren mit einer Nadel herauszunehmen und auf einem Objektträger auszubreiten. Es lassen sich dann in dem Gerinnsel, dem sog. „Netz", die Tuberkelbazillen unschwer finden. Auf diese Weise lassen sich bei fast allen Fällen von tuberkulöser Meningitis die Bazillen nachweisen. Als Färbemittel sind die gebräuchlichsten Karbolfuchsin-Methylenblau. Durch Färbung mit Anilinfarben, z. B. Fuchsin, lassen sich nach der oben geschilderten Methode die anderen vorkommenden Bakterien unschwer darstellen. So wurden gefunden Streptokokken, Staphylokokken, das Bacterium coli. Von besonderem Interesse ist das Auffinden des Weichselbaumschen Meningococcus intracellularis. Wie der Name besagt, liegt er meist in dem Leukozytenkörper. Er ist charakteristisch für die Meningitis epidemica. Weiterhin wurde auch hin und wieder der Fränkelsche Pneumokokkus gefunden, der Erreger der großen Mehrzahl der kruppösen Pneumonien. Zur Sicherung des Nachweises empfiehlt es sich, die steril aufgefangene Zerebrospinalflüssigkeit nach bakteriologischen Grundsätzen zu Kulturen zu verwenden. — Als Erreger der Lues wurde von Schaudinn die Spirochaete pallida entdeckt. Ravaut und Ponselle fanden bei einem hereditär syphilitischen Neugeborenen Spirochäten in der Pia, Ranke konnte sie in einigen Fällen von angeborener Syphilis in der Hirnsubstanz selbst nachweisen. In der Zerebrospinalflüssigkeit ist das Vorkommen der Spirochaete pallida von E. Hoffmann nachgewiesen*). Mir ist es trotz eifrigen Suchens nach Behandlung mit den verschiedenen Methoden nicht gelungen, den Nachweis zu führen. Auch in der

*) Derselbe fand sie bei sekundärer Lues; Schridde stellte die Spirochäte in dem Liquor eines hereditär luischen Säuglings fest.

Zerebrospinalflüssigkeit der luischen Föten ist sie bis jetzt nicht nachgewiesen worden, obwohl bei diesen nach dem Vorkommen in der Hirnsubstanz ein Auffinden im Liquor am ehesten möglich wäre.

c) Zellelemente.

Im folgenden wenden wir uns zu dem wesentlichsten Formbestandteil der Zerebrospinalflüssigkeit, den Zellelementen. Im normalen Liquor findet sich eine kleine Anzahl von Zellformen, die von den meisten Autoren als Lymphozyten angesprochen werden (Tafel XVI, Fig. 1*a*—*c*). Ihre Größe entspricht der eines roten Blutkörperchens oder ist auch um ein Geringes bedeutender. Diese Zellen besitzen einen kreisrunden Kern, der im mikroskopischen Bilde mit einem schmalen Plasmasaum umgeben ist; dieser erscheint so schmal, daß der Kern nicht selten den Rand des Zelleibes an irgend einer Stelle bildet, was eintritt, wenn der Kern etwas exzentrisch liegt. Neben den geschilderten Zellformen finden sich, auch im normalen Liquor in mehreren Fällen, Formen, auf die ich später noch näher eingehen werde und die als atypisch zu bezeichnen sind. Die Zelle, die eben besprochen ist, zeigt im mikroskopischen Bilde vollkommen das Aussehen der Elemente, die im Blute neben den Leukozyten einen wesentlichen Bestandteil unter den weißen Blutkörperchen bilden, der Lymphozyten. Nissl hat darauf hingewiesen, wie schwierig es ist, unter den Blutelementen bei der verschiedenen Nomenklatur der Autoren, mit einer Bezeichnung verständlich zu werden, so daß Alle unter einem Namen eine Form verstehen. Bei den folgenden Ausführungen ist unter „weißen Blutkörperchen" die Zusammenfassung von Leukozyten und Lymphozyten zu verstehen, die hauptsächtlich in Betracht kommen, neben den Plasmazellen und Mastzellen, die eine weniger bedeutende Rolle spielen und auch den weißen Blutkörperchen zuzuzählen sind. Die Leukozyten sind gelapptkernig oder polynukleär, die Lymphozyten besitzen einen kreisrunden Kern, der mit einem schmalen Plasmasaum umgeben ist, eine Zellform, die von Anderen als aus großen und kleinen einkernigen Leukozyten bestehend aufgefaßt wird. Ich werde es vermeiden, von Lymphozytose zu sprechen, wie es von vielen Autoren irrtümlicherweise zu geschehen pflegt. Der Grund wird später ohne weiteres verständlich werden. Ich möchte hier nur bemerken, daß eine reine Vermehrung der Lymphozyten (Lymphozytose) in der Zerebrospinalflüssigkeit zu den Seltenheiten gehört; die Vermehrung der

Zellen ist z. T. auf das Auftreten einer Anzahl von Zellformen anderer, später (S. 237) noch zu beschreibender Arten zurückzuführen. —

Ätiologie der Pleozytose (pathol. Zellvermehrung). Die Gleichheit der Gestalt, die Gleichheit der färberischen Eigenschaften der lymphozytären Elemente der Zerebrospinalflüssigkeit und des Blutes legen nahe, daran zu denken, daß die Lymphozyten des Liquors dem Säftestrom entstammen, der Blutkreislauf und Lymphsystem des Körpers mit den zelligen Elementen versorgt. Tatsächlich zeigt sich auch in den mikroskopischen Bildern, die die Häute des Gehirns und Rückenmarks darstellen, daß lymphozytenähnliche Elemente zerstreut in den Gewebsschichten liegen, die die Säftelücken und Lymphspalten mit dem mit der Zerebrospinalflüssigkeit gefüllten Sacke verbinden. Es erscheint demnach die Annahme, daß die Lymphozyten des Liquors dieselben Elemente wie die der Lymphe und des Blutes sind, als wahrscheinlich. Zur Unterstützung dieser Annahme dient, daß H. Pappenheim bei Paralyse in einzelnen Fällen sowohl im Liquor als auch im Blute eine Vermehrung von Leukozyten gefunden hat; die natürlichste Erklärung dieser Erscheinung ist die, daß die Leukozytenvermehrung auf einer einheitlichen Basis beruht. In der weiteren Verfolgung dieses Gedankens werden wir keinen Fehlschluß tun, wenn wir einen gemeinsamen Ursprung dieser Zellen in den Lymphdrüsen und vielleicht auch im Knochenmarke annehmen. Jedenfalls ist in keiner Weise der Nachweis gebracht, daß die Lymphozyten des normalen Liquors bei ihrer Durchwanderung der Gewebe, die wir nach dem oben ausgeführten annehmen müssen, eine Änderung der Form oder der chemischen Eigenschaften erfahren.

Anders verhält es sich möglicherweise mit den Zellelementen, die wir pathologischerweise in der Zerebrospinalflüssigkeit vorfinden.

Auf den bisher noch nicht entschiedenen Streit Marschalkó-Pappenheim und Unna will ich hier nicht näher eingehen. Im wesentlichen handelt es sich darum: kommen die Zellen, die man im gereizten Granulationsgewebe findet, aus dem Blute (hämatogen), wie Marschalkó behauptet, oder sind es Abkömmlinge des Bindegewebes (histogen), wie Pappenheim und Unna behaupten? Ferner: sind die Plasmazellen aus Blutlymphozyten entstanden (Marschalkó) oder sind dieselben die Mutterzellen der Lymphozyten des Gewebes?

Die französischen Autoren, denen sich die deutschen in der Mehrzahl angeschlossen haben, nehmen als Ursache der Zellenvermehrung eine meningeale Reizung (Irritation meningeale) an. Unter

einer Reizung kann man nun alle möglichen Einwirkungen verstehen, die eine Veränderung in den Meningen verursachen. Es könnte sich um eine mechanische Reizung handeln durch einen Fremdkörper; diese Reizung kann zustande kommen durch eine Neubildung, die wie ein Fremdkörper zu wirken vermag; eine Reizung ist möglich durch bakterielle Einwirkungen, wie wir es im Körper bei sämtlichen Infektionskrankheiten annehmen, durch Parasiten (Spirochaete) usw.; schließlich kann man an eine Reizung denken durch chemische Einflüsse, deren Ursprung unbekannt sein könnte. Nissl sprach sich über die Ätiologie der Zellvermehrung sehr vorsichtig aus, er sagte, wir wissen von einer entzündlichen Reizung anatomisch bei den Erkrankungen, die Zellvermehrung zeigen, zu wenig. Merzbacher geht wesentlich weiter und behauptet: „Die luetische Infektion ist als eine Noxe zu betrachten, die sich, unabhängig von den klinisch wahrnehmbaren Störungen durch Syphilis, in einer Vermehrung der zelligen Elemente der Zerebrospinalflüssigkeit kundgibt. Wir sind nicht imstande, anzugeben, in welcher Weise der Mechanismus, durch dessen Tätigkeit die Lymphozyten in die Zerebrospinalflüssigkeit gelangen, durch die Infektion alteriert wird.“ In einer späteren Abhandlung spricht sich Merzbacher in ähnlichem Sinne aus. Bei der anatomischen Untersuchung der Hirnhäute von Patienten, die eine Zellvermehrung in der Lumbalflüssigkeit aufweisen, wird man im allgemeinen eine Infiltration der Meningen finden können; im einzelnen Fall kann dies mit großen Mühen verbunden sein und nicht gelingen, so daß dann der Nachweis einer Infiltration als Vorbedingung der Zellvermehrung nicht möglich ist. So beschreibt Alzheimer im Jahresberichte der Münchener Klinik einen Fall von vaskulärer Hirnlues, bei dem die Untersuchung der Hirnarterien die gewöhnliche destruierende Arteriosklerose erkennen ließ. Schließlich fanden sich noch einige Stellen an der Konvexität des Gehirns, in welchen Reste von Infiltraten in der Pia und in den Gefäßscheiden der Hirngefäße selbst festzustellen waren. Alzheimer meint, daß es sich, da solche Infiltrate der Arteriosklerose fehlen, entweder um Residuen einer zurückgebildeten oder überhaupt abortiv gebliebenen luetischen Meningomyelitis handle. Weiterhin führt er als Gegenstück einen Fall von Hirnarteriosklerose an, bei welchem trotz reichlicher Zellvermehrung nirgends eine Infiltration zu finden war. Alzheimer meint ferner: „Natürlich übersteigt es unsere Kräfte, ein Zentralorgan vom Hirnpol bis zur Cauda equina lückenlos zu unter-

suchen. Die starke Vermehrung der Lymphozyten in der Zerebrospinalflüssigkeit macht es aber wahrscheinlich, daß doch irgendwo eine Infiltration vorhanden war." Wir sehen, daß wir mit gutem Rechte von einer entzündlichen Reizung sprechen können, selbst wenn nicht in jedem einzelnen Falle der anatomische Nachweis gelingen sollte. Diese entzündliche Reizung der Häute des Zerebrospinalsystems kann zustande kommen durch direkte Einwirkung (Fremdkörper, Neubildung), durch bakterielle Einwirkung (z. B. Tuberkulose), ferner durch toxische Einwirkung, deren nähere Eigenschaften wir nicht kennen, und bei denen parasitäre Einflüsse (z. B. Spirochaete pallida) anzunehmen naheliegt. Ich glaube, daß wir von dem unbestimmten Begriff einer „Noxe", die Zellvermehrung herbeiführt, absehen können und den Begriff der entzündlichen Reizung (Meningitis) als exakter und nach unseren bisherigen Erfahrungen zutreffender aufzunehmen, im Rechte sind.

7. Methodik der Zelluntersuchung.

Um die Zellelemente der Zerebrospinalflüssigkeit unter dem Mikroskop betrachten zu können, stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Bei der zu diesem Zweck angestellten Untersuchung handelt es sich um zwei Probleme. Es ist notwendig, über die Art der Elemente klar zu werden; handelt es sich um Leukozyten, um Lymphozyten oder um Elemente, die wir in keiner dieser beiden oder uns sonst aus dem Blutbilde bekannten Zellformen unterbringen können? Weiterhin kommt die Zahl der Zellen in Betracht. Ist die Zahl in normalen Grenzen oder ist eine pathologische Vermehrung anzunehmen? Wie verhalten sich die Zellen an Zahl im normalen Liquor? Welche Zellarten sind vermehrt und in welchem Grade? Schließlich kommt die Frage: können wir aus dem Zellcharakter und aus der Zellzahl bestimmte Schlüsse auf die uns bekannten Krankheitsbilder ziehen?

a) Französische Methode.

Es ist notwendig, zum Verständnis des Folgenden auf die gebräuchlichen Methoden des Näheren einzugehen. Hier ist zunächst die Methode anzuführen, die die französischen Forscher eingeführt haben, insbesondere Ravaut, und die durch Nissl in Deutschland gebräuchlich wurde. Es ist die sog. französische Methode. Die Zerebrospinalflüssigkeit wird in kleinen Gläschen,

wie Nissl angegeben hat, aufgefangen und zentrifugiert. Bei einer Zentrifuge mit 1200 Umdrehungen in der Minute genügt ein Zeitraum von 45 Minuten. An der Kuppe des Gläschens findet sich, je nach dem Zellgehalt, nach dem Zentrifugieren eine mehr oder weniger dicke weißliche Schicht. Die Flüssigkeit wird abgeschüttet und das Glas vollständig von Flüssigkeit entleert durch Abklopfen über Filtrierpapier. Das Gläschen wird nach Abschütten der Flüssigkeit mit der Öffnung nach unten aufgestellt, damit keine Flüssigkeit mehr zurückfließen kann. Ohne das Glas wieder ganz umzukehren, wird mit einer Glaspipette das Sediment, an dem immer noch ein Tropfen Liquor haftet, vom Glase abgehoben; die Flüssigkeitsmenge mit Sediment hebert sich dann in der Glaspipette hinauf; die Menge soll einer Flüssigkeitssäule von etwa 4—5 cm in der Pipette entsprechen. Die Flüssigkeit wird nochmals in das Glas zurückgeblasen, damit die Vermischung eine möglichst gleichmäßige wird, wieder ausgehebert und dann in gleichmäßiger Verteilung in drei Tropfen auf Objektträger verteilt. Man läßt lufttrocknen und fixiert den Aufstrich in absolutem Alkohol ca. 10 Minuten lang. Dann kommt Methylenblaulösung 10 Minuten lang auf das Präparat, schließlich wird in destilliertem Wasser gründlich abgewaschen. Das Präparat, das man auch mit Hämatoxylin-Eosin oder nach Romanowsky, womit man sehr schöne Bilder bekommt, färben kann, besieht man am besten erst mit einer kleinen Vergrößerung, damit man ein Urteil gewinnt, ob die Verteilung der Zellelemente eine einigermaßen gleichmäßige ist. Dann untersucht man mit der Immersionslinse; die Zahl der Zellelemente im Gesichtsfeld ist für die Beurteilung maßgebend. Pappenheim setzte dem Liquor vor dem Trocknen eine Spur von Hühnereiweißlösung zu; er bekam dann nach Fixierung durch Hitze und entsprechende Färbung charakteristische Triazidkörnelung der Leukozyten. Es ist notwendig, darauf aufmerksam zu machen, daß bei der Methylenblaufärbung etwa vorhandene rote Blutkörperchen, wird nicht sehr stark hinterher mit destilliertem Wasser ausgewaschen, eine ebenso kräftige Blaufärbung aufweisen können wie die Lymphozyten, so daß die Unterscheidung eine sehr schwierige sein kann, da ja auch die Größenunterschiede keine wesentlichen zu sein brauchen. Bei Verdacht auf die geringste Blutbeimischung ist eine Doppelfärbung anzuraten. Die angeführte sog. französische Methode hat mancherlei Fehlerquellen an sich. Zunächst muß die Menge der zur Zentrifugierung gelangenden Flüssigkeit immer genau die gleiche sein;

fernerhin ist es sehr häufig schwierig, das ganze Sediment ohne Verlust einiger Partikelchen in die Pipette zu bekommen; weiterhin soll die Flüssigkeitsmenge, mit der das Sediment gemischt ist, immer dieselbe sein; immer die gleiche Menge zu bekommen, ist aber schlechterdings unmöglich. Dadurch wird auch die Größe der aufgelegten Tropfen eine verschiedene. Alle diese Fehlerquellen können eine erhebliche Verschiedenheit der Zellmengen, wie wir sie schließlich unter dem Mikroskop zur Beobachtung bekommen, verursachen. Endlich ist zu erwähnen, daß das Lufttrocknen immer eine wesentliche Gestaltsveränderung der zarten Zellelemente mit sich bringt, so daß auf Grund solcher Präparate Schlüsse auf Formverschiedenheiten wenig Wert haben können, da eine exakte Untersuchung nicht möglich ist. Die französische Methode kann brauchbare Resultate nur dann fertig bringen, wenn ein Untersucher nach Erlangung einer guten Technik das ganze Material geprüft hat. Dieses Material ist dann unter sich vergleichbar, nicht aber mit dem anderer Untersucher: es ist ja klar, daß der eine Forscher die einen, der andere die anderen Fehlerquellen, unter denen die Methode leidet, vernachlässigt. Fischer suchte die Methode zu verbessern, indem er der Zerebrospinalflüssigkeit vor dem Zentrifugieren einige Tropfen Formol zusetzte. Dadurch erreichte er eine bessere Erhaltung der Zellelemente. Er verteilte das Sediment auf einem abgegrenzten Raum auf dem Objektträger, so daß er einigermaßen einen Maßstab für die Menge der Flüssigkeit bekam, in der er die Zahl abschätzte; er färbte dann das Trockenpräparat nach den bekannten Methoden. Zweifellos konnte er durch diese Methode einige der Fehlerquellen der französischen Methode im wesentlichen ausschalten und hatte den Vorteil der besseren Erhaltung der Zellelemente.

b) Zählkammermethode.

Eine wesentliche Verbesserung brachte die Methode von Fuchs und Rosenthal. Dieselben benutzten Zählkammern, die von Zeiss hergestellt werden und die geräumiger sind als die zur Blutkörperchenzählung. Zur Füllung wird der Melangeur benutzt, der sonst zur Zählung der weißen Blutkörperchen gebraucht wird. Es wird eine Methylviolettlösung (Methylviolett 0,1; aq. dest. 50,0; ac. acet. glac. 2,0) bis zur Marke 1 eingesogen und dann bis zur Marke 11 Zerebrospinalflüssigkeit nachgefüllt. Es ist somit eine Mischung von 1 Teil Färbeflüssigkeit: 10 Teilen Liquor. Die gefüllte Kammer — es ist auf

das Entstehen der Newtonschen Farbringe zu achten — besieht man unter einer mittelstarken Vergrößerung. Am besten ist Zeiss' Okular 4, Objektiv C. Diese Methode hat vor allem den Vorteil, daß nur eine ganz geringe Menge Zerebrospinalflüssigkeit zur Untersuchung nötig ist, es genügt $^1/_2$ ccm. Sie ist also verwendbar in Fällen, in denen wir Besorgnis hegen, größere Mengen Flüssigkeit zu entnehmen, also besonders bei Fällen von Tumoren des Hirns und Rückenmarks. Weiterhin ist es möglich, in der Zeit von einigen Minuten zu einem Resultat zu kommen; die Untersuchung kann direkt am Krankenbett unternommen werden; die Zentrifuge wird dadurch überflüssig. Die Methode kann eventuell bei Anwendung entsprechender Vorsichtsmaßregeln in Ambulatorien gebraucht werden; bei den anderen Methoden steht die Menge der notwendigen Flüssigkeit im Wege. Wir bekommen die Möglichkeit, absolute Zahlenreihen zu gewinnen, die uns unabhängig machen von der unsicheren subjektiven Abschätzung nach der französischen Methode, abgesehen von all den anderen Fehlerquellen der genannten Methode, die hier vermieden werden. Schließlich bekommen wir die Zellelemente in einem Zustande, der dem in der Zerebrospinalflüssigkeit wohl fast vollkommen gleich ist. Die Zellbilder sind unvergleichlich viel besser wie die in den Trockenpräparaten der französischen Methode. Notwendig ist aber, daß die Untersuchung in der Zählkammer sofort nach der Punktion vorgenommen wird. Es senken sich nämlich die Zellelemente sehr rasch, um so rascher, je zahlreicher sie vorhanden sind, so daß nach einigem Stehen die oberen Schichten der Flüssigkeit wesentlich weniger Elemente aufweisen wie die unteren. So bekommt man, wenn man Kontrolluntersuchungen mit einer zweiten Portion Flüssigkeit in einer frisch gefüllten Pipette macht, regelmäßig etwas geringere Mengen wie bei der ersten Untersuchung, wenn sich die Resultate auch im wesentlichen gut decken. In den Fällen mit sehr geringem Befund ist zur Kontrolle eine solche zweite Untersuchung sehr zu raten. Ich habe an einem sehr großen Material die Untersuchung mit der Zählkammer gemacht und bin zu dem Schlusse gekommen, daß diese Methode die bei weitem exakteste und empfehlenswerteste ist. Bei einer großen Menge von Fällen habe ich vergleichende Untersuchungen angestellt, indem ich die französiche Methode neben der Zählkammeruntersuchung gebrauchte. Die Resultate ergaben keine allzu großen Unterschiede bei sehr reichlichem Zellbefund. Kommt jedoch in Betracht, entscheiden zu müssen,

ist der Befund positiv oder negativ, so versagt die französische Methode vollkommen; es ist mir aber mit der Zählkammermethode gelungen, bestimmte Normen für die Beurteilung aufzustellen, von denen später die Rede sein wird*). Zu erwähnen ist, daß PAPPENHEIM zur Untersuchung in der Zählkammer als Färbeflüssigkeit Gentianaviolettlösung benutzte (Gentianaviolett 0.01, aq. dest. 10, acid. acet. glac. 1.0). Einen besonderen Vorteil konnte ich in dieser Modifikation nicht erkennen.

c) ALZHEIMERS Methode.

Während die angeführte Zählkammermethode vor allem die Möglichkeit gibt, bestimmte Zahlenverhältnisse der Zellformen insgesamt oder der einzelnen Zellarten zu bekommen, ist folgende von ALZHEIMER angegegebene Methode geeignet, uns einen früher nicht möglichen Einblick in die Zellgestalt zu geben. ALZHEIMER fängt die Zerebrospinalflüssigkeit unmittelbar bei der Punktion in einer Menge von etwa 50 Tropfen (3—4 ccm) in einigen Kubikzentimeter 96%igem Alkohol auf. Bei starkem Eiweißgehalt bilden sich unmittelbar durch die Fällung des Eiweißes weiße Flocken, die in sich die Zellgebilde eingeschlossen halten. Es wird ca. $^3/_4$ Stunden bis 1 Stunde mit einer Zentrifuge von 1200 Umdrehungen zentrifugiert. Man erhält ein am Boden des Glases festsitzendes Koagulum. Dasselbe ist bei starkem Eiweißgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit ziemlich groß, bei normalem Liquor kann es papierdünn sein. Der 96%ige Alkohol wird nach dem Zentrifugieren durch absoluten Alkohol, Ätheralkohol, Äther in Zwischenräumen von 2—3 Stunden ersetzt. Dann wird das Koagulum losgelöst mit einer Nadel — es löst sich meist ganz leicht — und in Zelluloidin übergeführt; schließlich wird es mit Zelluloidin auf einen Klotz gebracht und in einer Dicke von 15 μ geschnitten. Nachdem mit Methylalkohol das Zelluloidin entfernt ist, färbt man mit dem UNNA-PAPPENHEIM Karbol-Methylgrün-Pyronin. Die Bilder, die man mit dieser Methode bekommt, sind sehr hübsch. Eine Anzahl von Abbildungen, die Prä-

*) Erhält man Blut durch den Eingriff der Punktion in die Zählkammer, so ist das Resultat, insofern nicht die roten Blutkörperchen direkt aneinanderliegen und so möglicherweise andere Zellformen verdecken, noch zu verwerten, wenn man sich vergegenwärtigt, daß im normalen Blute auf drei Leukozyten ungefähr ein Lymphozyt trifft, und demnach bei der Auszählung eine entsprechende Zahl von Lymphozyten in Abzug bringt. Freilich leidet die Exaktheit der Methode immer in solchen Fällen.

paraten mit dieser Färbemethode entstammen, ist der Arbeit beigegeben*). Der wesentlichste Vorteil dieser Methode ist der, daß die Elemente der Zerebrospinalflüssigkeit nunmehr nach derselben Weise fixiert und gefärbt werden können, wie die Gewebe, denen dieselben entstammen. — Um bei geringem Eiweißgehalt der Zerebrospinalflüssigkeit, wodurch auch nur ein sehr dünnes Koagulum zustande kommt, welches sehr schwierig aus dem Glase zu bekommen und auch schwieriger zu schneiden ist, bequemer die genannte Methode handhaben zu können, pflege ich neuerdings solchem eiweißarmen Liquor einen Tropfen Hühnereiweiß beizufügen; dadurch erreiche ich, daß ein starkes Koagulum die Handhabung der Technik wesentlich erleichtert, ja in manchen Fällen es erst möglich macht, die Zellen des eiweißarmen Liquors nach dieser Methode zu behandeln.

d) Quantitative Zelluntersuchung.

Im folgenden werde ich auf die Menge der Zellen im normalen und krankhaften Liquor cerebrospinalis eingehen.

Ravaut unterscheidet 4 Reaktionen, deren Grundlage das Immersionsgesichtsfeld bildet:

1. Réaction große 20 bis 150 Zellen,
2. Réaction moyenne 7 „ 20 „
3. Réaction discrète 4 „ 6 „
4. Réaction nulle 0 „ 3 „

Auf die Schwierigkeit, bei der französischen Methode exakte Zahlenwerte zu bekommen, und auf die dabei unterlaufenden Fehlerquellen habe ich schon hingewiesen. Nissl war vorsichtig in der Beurteilung der Zahlverhältnisse. Er zog nicht ein einzelnes Gesichtsfeld zur Beurteilung heran, sondern das ganze Präparat. Nissl und ihm folgend Merzbacher sprechen dementsprechend auch lediglich von starker, geringer oder fehlender Vermehrung. Denselben Prinzipien entsprechen meine Untersuchungen. Im normalen Liquor finden sich, wie ich oben schon erwähnt habe, nur sehr wenige zellige Elemente. Die genaueren Zahlenverhältnisse geben mir die Untersuchungen einer Anzahl von Patienten, die an einer sog. funktionellen Geisteskrankheit leiden, d. h. bei denen das anatomische

*) Herr Dr. Alzheimer hatte die Güte, die Zellen zeichnerisch darzustellen.

Substrat der Erkrankung unbekannt ist, und bei denen weder klinisch noch anamnestisch sich Anhaltspunkte für eine Lues finden ließen. Unter den 629 Punktionen, die ich an einem unter einheitlichem klinischen Gesichtspunkte gesammelten Material von ca. 550 Fällen vornehmen konnte, sind etwa 350 Untersuchungen nach der französischen Methode vorgenommen worden. In 165 Fällen wurden Parallelversuche nach der französischen und Zählkammer-Methode gemacht. In den übrigen Fällen wurde die Zählkammermethode allein angewendet. Es zeigte sich nun, daß in 150 von 156 Fällen die Resultate der beiden genannten Methoden gut übereinstimmten, d. h. es widersprachen die genauen Zellzahlen der Zählkammermethode der Schätzung nach der französischen Methode nicht. Nach den Hunderten von Versuchen mit der Zählkammer bin ich zu dem Resultate gekommen, folgende Grenzen nach dem Zellgehalte festzusetzen. Zahlen von 1—5 Zellen im Kubikmillimeter haben als normaler Wert zu gelten. Ein Gehalt von 6—9 Zellen im Kubikmillimeter ist als Grenzbefund anzusehen, der in der Mitte steht zwischen normalem und pathologischem Befund. Zahlen von 10 und mehr Zellen im Kubikmillimeter weisen mit Bestimmtheit auf eine krankhafte Vermehrung der Zellelemente in der Zerebrospinalflüssigkeit hin. Bei dem oben schon erwähnten, in einer großen Anzahl von Fällen durchgeführten Vergleich der beiden zur Bestimmung der Zellzahlen gebräuchlichen Methoden fand ich in sechs Fällen von Grenzbefund eine geringe Vermehrung der Zellen nach der französischen Methode, ein Vergleich, der die Richtigkeit der Annahme eines Grenzbefundes bestätigt. Ein Fall ergab bei Zellvermehrung über 10 Zellen in der Zählkammer einen geringen positiven Befund nach der französischen Methode, vier Fälle bei ebenfalls geringem positivem Befunde einen Zellgehalt von 1—5 in der Zählkammer. Zu erwähnen ist, daß der „geringe positive Befund“ der französischen Methode eine sichere klinische Verwendung des Punktionsresultates nicht ermöglicht, ähnlich wie mein „Grenzbefund“. In zwei Fällen ergab sich das widersprechende Resultat eines positiven Befundes nach der französischen Methode und eines negativen nach der Zählkammermethode; einer von diesen Fällen ist auffallenderweise ein Fall von Tabesparalyse mit anamnestischer Angabe einer luischen Infektion.

Normalerweise finden sich in der Regel 1—2 Zellen im Kubikmillimeter der Zerebrospinalflüssigkeit. Einige Zellen enthält die Zählkammer fast immer, selbst wenn sich rechnerisch auf 1 cbmm

0 Zellen ergeben. In den Grenzbefund fällt eine Menge von Fällen, in denen ein körperlicher Befund oder Lues fehlt, also normale Fälle, ferner aber eine große Zahl der Fälle, die in früheren Zeiten eine luische Infektion durchgemacht haben und bei denen die Zellzahl vielleicht auf eine, wenn auch sehr geringgradige, meningitische Reizung hinweist; ferner finden sich im Grenzbefund eine geringe Anzahl von Paralysen und Fällen mit organischer Störung des Zentralnervensystems. In die Rubrik der krankhaften Zellvermehrung von 10 und mehr Elementen fallen die bekannten Gruppen der Paralyse, Tabes, Hirnlues in ihren verschiedenen Unterabteilungen, Meningitis purulenta, Meningitis tuberculosa, Herpes Zoster, Hirnblutung, Hirnabszeß usw. Die größte Zellvermehrung, abgesehen von eiteriger Meningitis, bei der eine Zählung durch die Massenhaftigkeit oft unmöglich wird und auch von keinem großen Werte ist, fand ich bei einem Falle von luischer Meningomyelitis, nämlich 940 Zellen im Kubikmillimeter. Bis zu dieser Höhe gibt es alle Abstufungen. Das häufigste sind 20—50 Zellen im Kubikmillimeter. In einer Anzahl von 47 Fällen habe ich wiederholte Zählungen gemacht in Zwischenräumen von einem Tag bis einigen Tagen und Monaten. Hier ergaben sich häufig ganz erhebliche Differenzen. Diese Unterschiede überschritten aber nur in sehr wenigen Fällen die Grenze, die dem pathologischen Zellgehalt nach unten gegen den Grenz- und normalen Befund hin gezogen sind, so daß Schwierigkeiten in der Deutung des Befundes nicht auftraten. Die Differenzen gingen in der Mehrzahl der Fälle nicht mit einer sichtbaren Änderung des Befindens einher; auch kam nicht etwa das Einwirken eines Arzneimittels, z. B. Quecksilber, auf dessen Wirkung ich später bei Besprechung der Hirnlues zurückkommen werde, in Betracht. Die Schwankungen müssen auf uns bis jetzt nicht erklärliche Änderungen der Intensität in dem Prozesse, der sich in den weichen Hirnhäuten abspielt, zurückzuführen sein. Um im allgemeinen zu zeigen, welche erheblichen Schwankungen innerhalb kurzer Zeit vorkommen, habe ich in den beobachteten Fällen erstens die Höhe der Schwankungen in der Zellzahl, zweitens die zeitliche Differenz der Punktionen in einem Schema zusammengestellt.

Zunahme der Zellen	innerhalb				Abnahme der Zellen	innerhalb			
	Tagen	Wochen	Monaten	Jahren		Tagen	Wochen	Monaten	Jahren
0	—	4	—	—	1	—	—	1	—
0	—	—	2	—	1	—	1	—	—
0	—	—	1	—	1	—	—	1	—
1	5	—	—	—	2	1	—	—	—
2	—	—	$1^1/_2$	—	3	—	—	$3^1/_2$	—
2	—	—	—	$1^1/_2$	3	—	—	—	2
4	—	—	2	—	5	5	—	—	—
4	—	—	1	—	5	—	—	3	—
5	—	—	4	—	9	—	—	$1^1/_2$	—
5	—	4	—	—	11	2	—	—	—
6	—	—	4	—	14	—	—	3	—
7	—	2	—	—	14	—	—	10	—
8	—	—	2	—	19	—	3	—	—
11	—	—	$4^1/_2$	—	20	—	—	$2^1/_2$	—
12	—	—	—	$1^1/_2$	22	—	—	2	—
15	—	1	—	—	22	—	2	—	—
20	—	—	3	—	24	—	—	3	—
23	—	—	2	—	24	—	—	—	$1^3/_4$
45	—	1	—	—	25	—	—	5	—
46	—	—	$2^1/_2$	—	27	—	—	4	—
48	—	1	—	—	30	—	—	—	2
53	—	—	2	—	31	—	—	3	—
55	—	—	7	—	31	—	—	$1^1/_2$	—
60	—	—	—	1	34	—	—	2	—
63	—	—	1	—	57	—	—	$1^1/_2$	—
77	—	—	5	—	62	—	—	3	—
303	—	—	3	—	69	—	—	3	—
					74	—	3	—	—
					75	—	2	—	—
					75	—	1	—	—
					95	—	—	2	—
					104	—	—	2	—
					166	—	—	$3^1/_2$	—
					176	—	$1^1/_2$	—	—
					366	1	—	—	—
					436	—	$1^1/_2$	—	—
					922	—	—	$1^1/_2$	—

Es ist zu bemerken, daß sich in der rubrizierten Anzahl von Fällen einige Fälle von Meningitis befinden, bei denen ja bekanntlich die Zunahme der zelligen Elemente in kurzer Zeit eine sehr bedeutende sein kann. Erwähnenswert ist fernerhin, daß auch in der Zeit, die zwischen den verschiedenen Untersuchungen liegt, mit Wahrscheinlichkeit größere Schwankungen stattgefunden haben. Wir sehen innerhalb einer Woche schon eine wesentlich andere Gestaltung der Zellzahl; es ist also anzunehmen, daß bei den Fällen, die in einem zeitlichen Zwischenraum von Monaten und Jahren punktiert

worden sind, die Zellzahl des öfteren hin- und hergeschwankt hat. Auffallenderweise ist bei der Mehrzahl der Fälle eine Abnahme der zelligen Elemente zu konstatieren. Dies ist in einigen Fällen auf direkte Arzneieinwirkung zurückzuführen, in anderen mag die klinische Behandlung im allgemeinen eine Besserung herbeigeführt haben, während in einer beschränkten Anzahl von Fällen der Prozeß bei der ersten Punktion seinen Höhepunkt erreicht haben mag, um nachher mit einer geringeren Produktion von zelligen Elementen einherzugehen.

Fuchs und Rosenthal gaben bei Beschreibung ihrer Methode an, daß sich normaler Weise im Kubikmillimeter der Zerebrospinalflüssigkeit 0,5—2 Zellen finden, bei Paralytikern 15—196 Zellen im Kubikmillimeter. Neuerdings hat Burgess Cornell die Methode bei der Untersuchung von Paralytikern in 65 Punktionen benutzt. Er ist der Ansicht, daß das Vorkommen von 1—4 Zellen im Kubikmillimeter als normal anzusehen sei; von 5 Zellen an beginnt die Vermehrung.

e) Qualitative Zelluntersuchung.

Im folgenden komme ich auf die Art der Zellelemente zu sprechen, die normaler und pathologischer Weise sich in der Zerebrospinalflüssigkeit finden. Zu beachten ist, daß in jedem einzelnen Falle einige Blutelemente gefunden werden können, die durch die Läsion von Blutgefäßen bei der Punktion beigemischt werden.

Die Lymphozyten (Tafel XVI, Fig. 1 *a—c*) sind der normale zellige Bestandteil der Zerebrospinalflüssigkeit. Sie haben im allgemeinen die Größe eines roten Blutkörperchens, können aber auch einen etwas größeren oder kleineren Umfang haben. Sie zeigen einen meist kreisrunden Kern. Vom Protoplasma ist zuweilen gar nichts zu sehen; meist finden wir einen schmalen Saum, der nur einen Teil der Zelle umfaßt, hin und wieder ist das Protoplasma an einer oder zwei Stellen zu einem kleinen Lappen ausgezogen. Je nachdem die Lymphozyten größer oder kleiner und ebensogroß als die roten Blutkörperchen sind, empfiehlt es sich, von großen und kleinen Lymphozyten zu sprechen. Der Kern färbt sich im Allgemeinen sehr intensiv. In der Zählkammer bei der Färbung mit Methylviolett bleibt das den Kern umgebende Plasma ungefärbt, es ist nur zu erkennen durch die von der Umgebung unterscheidende Lichtbrechung. Granula sind bei den Lymphozyten der Zerebrospinalflüssigkeit nicht nachweisbar. Nach der von Alzheimer eingeführten

Färbmethode tritt das Chromatin des Kernes in einer Anzahl randständiger Körner, oft auch in einem deutlichen Netzwerk hervor. Inmitten des Kernes ist ein, manchmal sind es zwei, etwas metachromatisch gefärbte Kernkörperchen. Die kleinen Lymphozyten sind das gewöhnliche Element; doch kommen in vereinzelten Fällen auch die großen Lymphozyten zur Beobachtung. Eine Mischung der beiden Sorten im normalen Liquor wird selten beobachtet. Die vorhin erwähnte sehr intensive Kernfärbung, wie sie den auf der Höhe ihrer Entwicklung stehenden Lymphozyten zukommt, nimmt mit der Abnahme der Lebenskraft ab; die Kernfärbung wird blasser, das Chromatin erscheint mehr in Gestalt von stark gefärbten Kügelchen, daneben tritt das Kernkörperchen, das nach der polychromen Färbung rot erscheint, stärker hervor. So findet man dann in den wenigen Exemplaren der normalen Flüssigkeit Übergänge von starker Kernfärbung bis zu einer leicht blaßblauen Tingierung, die dem entgültigen Zerfall der Zelle vorherzugehen scheint.

In der normalen Zerebrospinalflüssigkeit findet sich in vereinzelten Exemplaren noch eine Zellsorte, die am besten bezeichnet wird als großer gelapptkerniger Lymphozyt (Tafel XVI, Fig. 1 *k, l, m*). Die Zelle ist um ein vier- bis fünffaches größer wie der oben beschriebene kleine Lymphozyt. Das Plasma nimmt ähnlich wie bei den Lymphozyten nur einen schmalen Saum um den Kern ein. Der Kern selbst erscheint zu den mannigfachsten und kompliziertesten Formen entwickelt (Tafel XVI, Fig. 2; besonders große Formen). In der Zählkammer erscheinen diese Zellen als sehr große rundkernige Lymphozyten, an denen zu bemerken ist, daß der Kern sich nicht so gleichmäßig gefärbt hat wie bei den Lymphozyten, und daß des öfteren am Rande des Kernes eine kleine Einkerbung vorhanden ist. Unvergleichlich schöner zeigt sich das Bild im gefärbten Schnitt. Wir sehen den großen, fast die ganze Zelle einnehmenden Kern umgeben von einem zarten Plasmasaum. Der Kern ist im allgemeinen nicht sehr kräftig gefärbt; er zeigt einen bedeutenden Durchmesser, wie sich bei Benutzung der Mikrometerschraube zeigt, ja er erweckt den Anschein eines bläschenartigen Gebildes. Die Kernmembran tritt deutlicher hervor. An Chromatinsubstanz erscheint der Kern arm. Zuweilen treten deutliche Kernmembranfalten hervor. Die Form des Kernes erscheint, besonders wenn man ihn unter fortwährender Bewegung der Mikrometerschraube studiert, ungemein mannigfaltig, wurstförmig, gelappt; einzelne Lappen sind umgeschlagen.

Manchmal glaubt man zwei oder drei Kerne zu sehen, findet aber bei genauerem Zusehen, daß sie in einer anderen Ebene zusammenhängen. Ähnlich wie bei den Lymphozyten ist das Plasma nur blaß gefärbt; eine Granulierung im Plasma ist nicht bemerkbar. Schließlich findet man auch in jeder normalen Zerebrospinalflüssigkeit, wenn auch ganz vereinzelt, Elemente, wie wir sie im Blute nicht zu beobachten gewohnt sind (Tafel XVI, Fig. 1 *f, g, h*). Es sind z. T. wohl regressiv veränderte Lymphozyten, die unter pathologischen Bedingungen in weit charakteristischeren Formen auftreten und die wir bei Besprechung der pathologischen Zellelemente noch erwähnen wollen.

In der krankhaft veränderten Zerebrospinalflüssigkeit können wir zunächst Erythrozyten finden. Dieselben gelangen bei Blutungen innerhalb der Hirnhäute oder bei Durchbruch von hämorrhagischen Herden (Apoplexie) in den Subarachnoidealraum. Nach einiger Zeit verändern sich die roten Blutkörperchen, sie zerfallen, und schließlich finden sich Blutkristalle. Sowohl rote Blutkörperchen als auch Blutkristalle werden zum Teil von besonders gearteten Zellen aufgenommen, auf die ich nachher zu sprechen kommen werde. Blutkristalle sind auch in der Zählkammer deutlich wahrnehmbar als braunrote amorphe Körper.

Ferner finden sich polymorphkernige neutrophile Leukozyten, deren Granula in der Zählkammer nach den gebräuchlichen Methoden (Zollikofer) nachzuweisen sind; ebenso verhält es sich mit den eosinophilen Leukozyten. Bei Blutgehalt der Zerobrospinalflüssigkeit sind beide Sorten von Leukozyten nachzuweisen. Eine Leukozytose der Zerebrospinalflüssigkeit findet man ferner in manchen Fällen von tuberkulöser Meningitis, bei eitriger Meningitis, ferner bei der Meningitis epidemica. Schließlich findet sich Leukozytose bei Abszessen des Zentralnervensystems, sowie dieselben sich dem Durchbruche nähern oder derselbe stattgehabt hat. Fernerhin habe ich in einzelnen Fällen von progressiver Paralyse, insbesondere nach paralytischen Anfällen eine geringe Leukozytose neben der sonstigen Zellvermehrung nachweisen können. Ähnliche Resultate haben Fischer und Pappenheim veröffentlicht. Fischer fand Leukozyten mit eosinophilen Granula bei Paralyse. Auffallend ist, daß ich sowohl in der Zählkammer wie in den Präparaten nach der Alzheimerschen Methode fast nie gelapptkernige Leukozyten fand; die Leukozyten sind nahezu immer polynukleär. Ihre Gestalt erscheint in der Zählkammer als eine ovale; die Kerne färben sich meist lang-

samer wie die Kerne der sonstigen Zellen und bleiben blasser. Entsprechend den Leukozyten des Blutes sind sie größer wie die roten Blutkörperchen, doch überschreitet ihre Größe das Doppelte der Erythrozyten nicht. Es ist dieser Punkt wichtig zur Unterscheidung von anderen polynukleären viel größeren Elementen der Zerebrospinalflüssigkeit. — Mastzellen nachzuweisen ist mir nie gelungen; es ist das sehr auffallend, insbesondere, da die Mastzellen in den Infiltrationen der Pia bei Paralyse zahlreich sind.

In der Zählkammer bin ich nach vielen Versuchen, eine passende Gruppierung der Zellelemente vorzunehmen, wie sie eben eine solche immerhin grobe Methode zuläßt, wie sie aber der praktische Zweck unbedingt erfordert, zu folgender Unterscheidung gekommen, die mir die exakteste zu sein dünkt: 1. Kleine Lymphozyten; 2. große Lymphozyten; 3. Zellen mit reichlichem Plasma; 4. Gitterzellen; 5. (polynukleäre) Leukozyten; 6. Erythrozyten. Auf Einzelheiten in den Zahlverhältnissen der genannten Gruppen werde ich, soweit sie nicht schon Erwähnung gefunden haben, bei der speziellen Besprechung der einzelnen Krankheitsformen zurückkommen. Unter Zellen mit reichlich Plasma verstehe ich eine Zusammenfassung von Formen, die eine sehr verschiedene Gestalt und Größe, auch ganz verschiedene Kernverhältnisse aufweisen können, die aber in der Zählkammer nicht näher unterschieden werden können. Nach der Alzheimerschen Methode sind wir imstande, die Formen dieser Zellen näher zu studieren. Wir sehen in der Kammer Zellen, die einen kleinen Kern haben, kleiner wie der der kleinen Lymphozyten, oft oval, oft ganz in die Länge gezogen, bei denen aber — und deshalb nenne ich sie Zellen mit reichlich Plasma — der Plasmaleib eine große Ausdehnung besitzt, im Vergleich zu dem schmalen Plasmasaum der Lymphozyten. Das Plasma zeigt oft unregelmäßige zackige Formen, man hat häufig den Eindruck, als ob die Zellen aus einem Verbande losgerissen worden sind. Ferner finden sich in dieser Gruppe Zellen mit großem Kerne, um ein mehrfaches größer wie die kleinen Lymphozyten; das Plasma sitzt dem Kerne an, als ob es nur leicht angeklebt wäre; es wird der Eindruck erweckt, wie wenn der Kern im Begriffe wäre, seine Plasmahülle zu verlassen.

Schließlich finden wir Zellelemente, die eine große Ausdehnung besitzen, oft um ein 10—15faches größer sind wie kleine Lymphozyten, mit verhältnismäßig kleineren runden Kernen und einem relativ stark gefärbten Plasmaleib, Zellen, die von verschiedenen Autoren als

epitheloide Formen angesprochen worden sind, deren Natur aber noch nicht als festgestellt betrachtet werden kann. Als vierte Form führte ich die Gitterzelle an. Es sind das Formen, die ich meist bei progressiver Paralyse, in vereinzelten Fällen auch bei Hirnlues fand, und die in der Zählkammer durch ihren großen Durchmesser auffallen. Sie sind sehr groß, meist ca. 10mal so groß wie kleine Lymphozyten; der Kern liegt randständig, meist oval, ist stark gefärbt; das Plasma, das bläschenförmig aufgetrieben erscheint, ist ziemlich stark tingiert, die Färbung verschwommen. In dem Plasma ist eine Struktur sichtbar, stark gefärbte Leisten, die manchmal sternförmig nach dem Rande hin ausstrahlen; öfters ist die Struktur nur undeutlich. Es scheint sich um Zellen zu handeln, die eine große Vakuole oder eine Anzahl von solchen enthalten; diese Vakuolen sind, wie es scheint, mit einer Substanz gefüllt, die nicht stark lichtbrechend wirkt. Die Zellen sind in der Zählkammer in den entsprechenden Fällen immer nur in geringer Zahl wahrnehmbar. In einem Falle von Hämorrhagie ist es mir gelungen, in ähnlich aussehenden Zellen in der Zählkammer Blutkristalle nachzuweisen. Froin hat nach Präparaten, die mit Eosin-Hämatoxylin gefärbt wurden, Zellformen beschrieben und abgebildet, die neben großem Zelleib große unregelmäßig geformte Kerne aufweisen und in ihrem Innern rote Blutkörperchen bergen. Diese Formen hat er gefunden bei Hämorrhagien des Zentralnervensystems.

Im Folgenden will ich auf die Zellformen näher eingehen, deren Kenntnis uns in letzter Zeit die Alzheimersche Methode der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit möglich gemacht hat (s. Abbildungen!). Zwei Formen habe ich als normale schon angeführt, das sind die gewöhnlichen Lymphozyten und die großen gelapptkernigen Lymphozyten. Den ersteren stehen Formen nahe, die ähnlich den kleinen plasmareichen Zellen sind, wie ich sie als häufig in dem Zählkammerpräparat beschrieben habe. Sie besitzen einen mehr oder weniger kräftig gefärbten Kern von der Größe eines Lymphozytenkernes: die Färbung desselben ist jedoch nie so kräftig wie die des typischen Lymphozyten. Das wesentliche Unterscheidungsmerkmal ist der unregelmäßig geformte, sehr umfangreiche Plasmaleib, den diese Formen besitzen. Dieser Plasmaleib sendet Fortsätze, Schwänze aus, die die mannigfaltigsten Formen annehmen können. Öfters hat der Kern seine runde Gestalt verloren, er ist oval, unregelmäßig in die Länge gezogen und folgt den verschiedenen Fort-

sätzen. Ähnlich wie diese letztbeschriebenen Zellen als geschwänzte Lymphozyten (Tafel XVI, Fig. 1 *h*) zu bezeichnen sind, so möchte ich eine andere Art von Zellen als große, geschwänzte Lymphozyten (Tafel XVI, Fig. 3) bezeichnen. Es handelt sich um Zellelemente, deren Kerne denen der genannten verwandten Form gleichen. Der Unterschied besteht in der Form und Größe des Plasmaleibs, der vielmals größer ist, als wir es sonst gewohnt sind zu sehen, und der die verschiedenartigsten Fortsätze zeigt.

Eine dritte Form (Tafel XVI, Fig. 1 *f* und Fig. 6 *d*, *e*, *f*, *i*) gleicht den in der Zählkammer als Gitterzellen beschriebenen Formen. Die Zelle ist größer wie die der bisher beschriebenen Formen. Der Kern, dessen Farbetingierung meist nicht sehr kräftig ist, liegt am häufigsten dem Rande in ovaler Form angeschmiegt. Seine Größe beträgt etwa das doppelte des Kernes eines Lymphozyten. Der Kern erscheint in vereinzelten Fällen geteilt; es könnte sich um einen vorgeschrittenen Kernteilungsprozeß handeln, wie wir ihn nicht ganz selten zu sehen bekommen (Tafel XVI, Fig. 8 *b*); ein Beweis, daß die Methode uns die Zellen in einer selten frischen Weise konserviert. Das Plasma ist sehr wenig gefärbt; die Färbung ist auf die netzartige gitterige Struktur beschränkt, die das Plasma manchmal wabenförmig geteilt erscheinen läßt, öfters aber auch eine sternförmige Struktur zeigt. Innerhalb dieses Gitternetzes sind Vakuolen, deren Füllung mit irgend welchen chemischen Substanzen, deren Färbung bisher nicht gelungen ist, man annehmen muß. Wahrscheinlich sind Zellen dieser Art dazu bestimmt, die Abfallsprodukte, die der Prozeß zeitigt, aufzunehmen, wegzuschleppen und so zu vernichten.

Besonders nahe gerückt werden solche bisher nur theoretischen Erwägungen bei Betrachtung einer weiteren Zellform, die mit der letztbeschriebenen die meiste Ähnlichkeit hat, sowohl in Bezug auf Größe als auch in Bezug auf eine meist deutliche gittrige Plasmastruktur. Sie enthalten einen oder auch zwei Kerne mit blasser Färbung. Im Innern solcher von den Gitterzellen prinzipiell nicht zu unterscheidenden Formen (Fig. 1 *f*, *i*) finden sich Einlagerungen von fremdartigen Substanzen. Dieselben erscheinen öfters kreisrund, klein wie Granula, öfters aber auch unregelmäßig eckig gestaltet und von verschiedener Größe. Die Farbe ist gelb, rot, braun in den verschiedenen Übergängen. Solche Einlagerungen in diese Zellen finden sich vereinzelt bei Paralyse, doch habe ich sie auch

in einem Falle von Katatonie gefunden, außerdem bei einem Falle von infektiösem Delirium. Am häufigsten konnte ich sie bisher bei Fällen von schwerer Arteriosklerose des Gehirns antreffen. Zu erwähnen ist, daß Andeutungen einer gittrigen Struktur des Plasmas, manchmal mit Einlagerungen, sich in wenigen Fällen bei Zellen von der Form (Tafel XVI, Fig. 1 *i*) finden. Es scheint sich eben bei diesen nicht typischen Formen vielfach um Übergänge zu handeln; es ist ja auch noch gar nicht sichergestellt, in welchem Verhältnisse genetisch die echten Lymphozyten zu diesen Zellen stehen, ferner zu denen, die Plasmazellen genannt werden. Es liegt die Annahme der Möglichkeit nahe, daß die Lymphozyten bei krankhaften Prozessen bei dem Durchwandern der Zellschichten der Pia Veränderungen erleiden, die in solchen Gestaltumformungen zum Ausdrucke kommen.

Eine sehr interessante Zellform stellen die Zellen der Fig. 6 *m*, *n*, *o*, *p* dar. — Ich habe oben schon die Arbeit von Froin zitiert, die mit allerdings ungenügenden Fixierungs- und Färbemethoden Zellformen darstellte, die sehr groß sind, Vakuolen enthalten und in sich rote Blutkörperchen bergen. Froin hält sie für Makrophagen, die dazu bestimmt sind, bei Blutungen, die im Zusammenhang mit den Subarachnoidealräumen stehen, das Material von roten Blutkörperchen zu vernichten und beiseite zu schaffen.

In Präparaten, in welchen sehr zahlreiche Gitterzellen zu finden sind, begegnet man nicht selten Zellformen, die etwa die vierfache Größe von Lymphozyten haben, mit einem großen Kerne von ovaler Gestalt. Der Zelleib ist rundlich. Das Protoplasma, das etwa doppelte Kerngröße aufweist, ist ziemlich intensiv gefärbt und läßt keine besondere Struktur erkennen. Der Kern liegt in den meisten Zellen etwas exzentrisch (Tafel XVI, Fig. 6 *a*, *b*). Es handelt sich wahrscheinlich um Jugendformen der Gitterzellen. Ihre Abstammung läßt sich in den Präparaten nicht weit verfolgen. Zweifellos findet in diesem Stadium noch Karyokinese statt, vielleicht auch direkte Kernteilung. Wurstförmige Kerne (Fig. 6 *g*) sind nicht selten.

Während nun der Kern an die Peripherie rückt, in unseren Präparaten an den Rand oder an die obere und untere Fläche der Zelle verschoben erscheint und sich dabei abplattet, wird im Zelleibe selbst eine gittrige Struktur bemerkbar. Die Gittermaschen sind manchmal sehr fein und gleichmäßig (Fig. 6 *d*, *e*) oder groß und ungleichmäßig (Fig. 6 *f*, *i*); manchmal sehen wir Zellen, die aus einem einzigen Hohlraum zu bestehen scheinen (Fig. 6 *h*). Die Ober-

flächenschicht erscheint zuweilen sehr zart (*i*); die Maschen sind manchmal eingerissen, so daß die Peripherie der Zelle nicht kreisrund, sondern zerfetzt erscheint; öfters ist sie auch deutlich verdichtet (Fig. 6 *c*, *h*). Vielleicht stellt die Zelle Fig. 1 *f*, die wir vereinzelt normalerweise, aber ganz besonders häufig bei Paralyse finden, eine ähnliche Gitterzelle dar. Besondere Formen der beschriebenen Zellen sind die in Fig. 8 dargestellten, deren Entwicklungsgang gezeichnet ist und welche die vorhin erwähnten Einlagerungen in sich bergen.

Als weitere Entwicklungsform der Gitterzelle sind die vorher angeführten Makrophagen anzusehen; in den Maschen des Gittergerüstes, das mehr oder weniger deutlich ist, finden wir Leukozyten, Lymphozyten und Plasmazellen eingelagert (Fig. 6 *k*, *o*, *p*), nicht selten mehrere in einer Zelle (Fig. 6 *o*). Manchmal sind die eingeschlossenen Zellen ganz frisch, manchmal degenerativ verändert. Während die Zellen meist in Maschen eingeschlossen sind, die oft große Hohlräume darstellen, sieht man zuweilen eine Verdichtung des Plasmas um die eingeschlossene Zelle (Fig. 6 *k*).

Zellformen, welche unter Fig. 5 abgebildet sind, sind als solche anzusehen, die den typischen Plasmazellen, nach Pappenheim und Unna, und wie sie zuerst von Nissl und Alzheimer als charakteristisch für die Zellinfiltrationen bei Paralyse beschrieben worden sind, am nächsten stehen. Es sind sehr große Zellelemente, jedoch kleiner als die eben beschriebenen Gitterzellen. Der Kern ist sehr stark gefärbt, das Kernkörperchen, manchmal sind es auch zwei, tritt sehr deutlich hervor. Das Plasma weist intensive rote Färbung auf und umgibt den großen Kern in weitem Hofe. Als charakteristisch für Plasmazellen, die wir sonst im Gewebe finden, gilt neben ihrer Größe die intensive Chromatinfärbung innerhalb des Kernes. Wie Keile liegen die Teile der chromatischen Substanz dem Rand des Kernes radspeichenförmig an. Um den Kern erscheint nicht selten ein Hof, der weniger stark tingiert ist wie der übrige Zelleib mit dem sattrot gefärbten Granoplasma. Diese charakteristischen Eigenschaften sind bei den Zellen, die wir in der Zerebrospinalflüssigkeit finden, nicht in so ausgesprochener Weise vorhanden. Das bemerkenswerte und den Plasmazellen am meisten Ähnlichkeit zeigende Verhalten liegt in der Form und der starken Färbbarkeit. (Tafel XVI, Fig. 5 *b*.) Außerdem zeigen sie auch eine recht reichliche Chro-

matinsubstanz in den Kernen, wenn auch nicht so reichlich wie die Plasmazellen im Gewebe.

Es sind sicher echte Plasmazellen darunter, wie man besonders an in Zenkerscher Lösung fixierten, mit Toluidinblau gefärbten Präparate sehen kann. Dagegen ist es wegen des weniger starken Hervortretens der charakteristischen Merkmale schwer, manche von anderen Zellformen, großen geschwänzten Lymphozyten, jungen Gitterzellen, jungen Makrophagen, kleinen Fibroblasten abzugrenzen. Da die charakteristischen Eigentümlichkeiten der Plasmazellen in den Alzheimerschen Präparaten nicht so deutlich hervortreten wie in dem Präparat aus einem Hirnschnitt, und dazu mancherlei andere Formen, die kaum als Plasmazellen betrachtet werden dürfen, einen sehr intensiv gefärbten Zelleib und einen chromatinreichen, Kern aufweisen, sind wir durchaus nicht so leicht wie in der Hirnrinde in der Lage, bei jeder Zelle ihre Zugehörigkeit zu den Plasmazellen zu behaupten oder auszuschließen; das gilt besonders für viele Zellen, die einen länger ausgezogenen Zelleib zeigen, und die ich, nur um einen Verständigungsausdruck für sie zu haben, nicht um ihre Abstammung damit zu präjudizieren, „geschwänzte Plasmazellen" nennen will (Tafel XVI, Fig. 5 *c, f, g*). In einem Falle von Paralyse (Tafel XVI, Fig. 5 *h*) konnte ich im Plasma einen dunklen runden Fremdkörper sehen, eine Einlagerung, wie ich sie oben erwähnt habe. Die Plasmastruktur zeigt in manchen Fällen eine granuläre Differenzierung mit tiefer voller Färbung. Wir finden die beschriebenen Zellen bei Paralyse, Hirnlues und bei tuberkulöser Meningitis. Ob sie bei anderen Formen der Meningitis vorkommen, ist noch zu untersuchen.

Schridde hat im Jahre 1905 eine Methode angegeben, Granula in den Lymphozyten des Blutes nachzuweisen. Er fixierte mit Formal-Müller und einfacher Müllerscher Lösung, legte dann die Aufstrichpräparate in Osmiumlösung und färbte mit Altmannschem Anilinsäurefuchsin. Schließlich differenzierte er mit Pikrinsäurealkohol. In einem Falle von Paralyse gelang es mir, Granula in Zellen zu bekommen, die den Plasmazellen nach ihrer Gestalt am meisten ähneln*). In den übrigen untersuchten Fällen der verschiedenen Erkrankungsformen konnte ich keine Granula, auch nicht

*) Ob es sich hier wirklich um Plasmazellen handelt, lasse ich dahingestellt wegen der Verschiedenheit der Präparierung, die angewendet wurde. Die bisher bekannten „Plasmazellen" zeigen keine Schriddeschen Granula.

in den echten Lymphozyten, nachweisen. Eine eingehende Untersuchungsreihe über diese Granula steht noch aus; möglicherweise gibt diese Methode uns die Möglichkeit, eine weitere Zellgattung aus der großen Menge der Formen mit Sicherheit herauszuschälen (granulierte Plasmoidzellen); es ist außerdem vielleicht möglich, hierdurch dem Probleme der Herkunft der Zellelemente näher zu kommen.

Eine andere Zellform zeichnet sich in ihrer typischen Form vor allem durch eine ungeheure Größe aus. Der Kern ist sehr groß, manchmal sind es auch zwei Kerne, der Plasmaleib ist um ein mehrfaches umfangreicher wie der Kern, ist langgestreckt, gekrümmt oder auch, und das sind die charakteristischen Formen, zu einem langen Schwanz an beiden Seiten des Kernes ausgezogen. Das Plasma ist meist ebenso wie der Kern blaßgefärbt, bald mehr körnig, bald mehr fädig. Im Kerne finden wir mehrere große Kernkörperchen. Solche Zellen finden wir sonst bei der Neubildung von Bindegewebe; da sie mit diesen die meiste Ähnlichkeit haben und sich auch bisher nur dort gefunden haben, wo neben der Infiltration eine starke fibroplastische Wucherung in den Meningen stattfindet, erscheint die Vermutung gerechtfertigt, daß wir hier aus ihrem Verbande losgelöste, in die Zerebrospinalflüssigkeit geschwemmte, Fibroblasten vor uns haben (Tafel XVI, Fig. 7 *a*). Wir sehen sie bei Paralyse, tuberkulöser Meningitis und bei Hirnlues; bei Paralyse und Hirnlues in selteneren Fällen wie bei tuberkulöser Meningitis.

Ähnliche Formen, nur kleiner und viel variabler, zeigen die Abbildungen Tafel XVI, Fig. 4 *c, d, e*. Die Kerne sind verschieden an Farbtinktion wie auch an Gestalt. Wir sehen lange Fortsätze, an deren Ende ein hufeisenförmiger großer Kern sitzt, wir sehen keulenförmige Gestalten, wir sehen stabartige Zellgebilde mit langgestrecktem Kerne. Solche Formen finden wir in den verschiedensten Variationen bei allen organischen Erkrankungen des Gehirns. Wir nennen sie fibroblastenähnliche Zellformen. Diesen gesellen sich Formen wie Tafel XVI, Fig. 4 *f* zu, die sehr groß sind, einen großen blassen Kern enthalten, der von einem dürftig gefärbten, geringe Größe bietenden Plasmaleib umgeben ist. Die Zugehörigkeit dieser Form, ebenso wie der Fig. 4 *a* und *b*, ist unklar; sie kommen ebenfalls bei allen Arten organischer Erkrankungen des Zentralnervensystems vor.

Schließlich habe ich bei einem Falle von Apoplexie Formen gefunden, die in ihrer Größe Leukozyten entsprechen, die aber einen

oder mehrere Kerne besitzen von dunkelblauer, fast schwarzer Färbung, kreisrund oder auch mit einer kleinen Ausbuchtung. Es sind wahrscheinlich degenerierte weiße Blutkörperchen (Leukozyten oder Lymphozyten [Fig. 10]). — Zu erwähnen ist weiterhin, daß in einzelnen Fällen Konglomerate von Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit zur Beobachtung kommen. Sie bestehen meist aus großen gelapptkernigen Lymphozyten. Ihr Ursprung ist unklar. — Schließlich ist nicht uninteressant, daß man mit den Zellen der Zerebrospinalflüssigkeit manchmal Hautpartikelchen (Fig. 11) zur Untersuchung bekommt, die durch die Spitze der Punktionsnadel ausgeschnitten und der Flüssigkeit beigemischt worden sind.

Sämtliche beschriebenere Formen stellen das Gerüste dar, das der Zytodiagnostik nun zum Weiterbau als Grundlage dienen soll. Die Gruppierung ist keineswegs als eine endgültige anzusehen. Von der Fortsetzung der Untersuchungen besonders auf dem Gebiete der Rückenmarkserkrankungen sind weitere Resultate zu erwarten. Von besonderer Wichtigkeit scheinen mir die beschriebenen Zelleinschlüsse (Fig. 5 *h*, Fig. 8 *a*, *c*, *h*, Fig. 9) zu sein. Sollte ihre mikrochemische Untersuchung die Möglichkeit geben, sie nach ihrer chemischen Eigenart, die sicher nach den verschiedenen Krankheiten mit den verschiedenartigen Abfallsprodukten eine ganz mannigfaltige ist, weiter zu differenzieren, so würden wir mit der Zeit instandgesetzt werden, aus der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit nach der zytologischen Richtung hin weitere diagnostische Gesichtspunkte zu gewinnen. Es ist nicht ausgeschlossen, daß es möglich ist, bei gewissen Krankheiten, z. B. Dementia praecox, Epilepsie durch Auftreten gewisser Zerfallsprodukte den Nachweis zu erbringen, daß es sich um organische Erkrankungen handelt. Wir werden auch bei Erkrankungen, die nicht mit einer Vermehrung der Zellelemente in der Zerebrospinalflüssigkeit einhergehen, weitere Untersuchungen anstellen müssen. Bei Fällen von Delirien habe ich schon mehrfach interessante Resultate bekommen; gerade diese Erkrankungsform des Gehirns, wie sie bei den verschiedenen Infektions- und Intoxikationskrankheiten vorkommt, stellt eines der wichtigsten Gebiete in dieser Hinsicht dar. Weiterhin ist notwendig, Paralleluntersuchungen des Blutes und der Zerebrospinalflüssigkeit, ferner solche von Zerebrospinalflüssigkeit und Meningen in ausgedehntem Maße vorzunehmen. Es ist zu erwarten, daß bei fleißiger Mitarbeit die Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit in zytologischer Beziehung uns dieselben

wichtigen Aufschlüsse geben wird, wie die Untersuchung der Blutflüssigkeit, der die gesamte Medizin die hervorragendsten Aufschlüsse verdankt.

II. Spezieller Teil.

A. Syphilis und Metasyphilis.

Syphilis.

Die Syphilis und ihr Zusammenhang mit der Erscheinung der Zellvermehrung erweckt noch immer das größte Interesse. Französische Autoren haben sich zuerst mit dem Vorkommen der Zellvermehrung bei Syphilis beschäftigt. Sämtliche bisherige Arbeiten berühren bei der Erforschung der Folgen der Syphilis in der Zerebrospinalflüssigkeit nur die Zellvermehrung. Man fand ungefähr parallelgehend mit der Vermehrung der Zellelemente eine Eiweißvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit. Die Bildung eines Fibrinnetzes bei Auffangen des Liquor wurde bisher als charakteristisch für Meningitis tuberculosa angesehen; Apelt fand ein solches bei Karzinose der Meningen; ich selbst konnte bei einer Meningomyelitis luica mit sehr erheblicher Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit ein Fibrinnetz nachweisen.

Nonne und Apelt haben bei der Untersuchung der Phase I in Fällen von Syphilis in einer großen Anzahl von Fällen gefunden, daß dieselbe positiv ausfiel bei sämtlichen luischen Prozessen des Zerebrospinalsystems; sie konnten die Phase I in 90 Proz. der Fälle von kongenitaler Lues, Paralyse, Tabes und Meningomyelitis luica feststellen. Sie stellen ihre Resultate in Gegensatz zu der Zellvermehrung bei genannten Prozessen und behaupten, daß die Ammoniumsulfatprobe (Phase I) auch dann stimmt, wenn die Zytodiagnostik versagt. Nach der Zusammenstellung von Nonne und Apelt ist Lymphozytose vorhanden bei 40 Proz. von Kranken und Gesunden ohne Lues; ferner in 40 Proz. der Fälle von überstandener Lues ohne nervöse Folgen oder Neurasthenie mit überstandener Lues, bei welchen Fällen die Phase I immer negativ ausfiel; die Lymphozytose ergab sich nach ihrer Zusammenstellung bei 80 Proz. der Lues des Zerebrospinalsystems, während Phase I bei 90 Proz. positiv ausfiel. Weitere Untersuchungen werden ergeben, ob diese Resultate aufrecht erhalten werden können. Jedenfalls gibt die Phase I für praktische

Zwecke eine brauchbare Untersuchungsmethode ab; ob im einzelnen Falle die Methode differentialdiagnostisch verwertbar ist, bleibt nach meiner Ansicht noch abzuwarten; in einem von mir untersuchten Falle von Idiotie war Phase I positiv, obwohl kein Anhaltspunkt für eine Lues des Zerebrospinalsystems vorlag.

Von Wichtigkeit sind die Fälle mit isolierter reflektorischer Pupillenstarre. Ravaut fand bei 36 sekundären Syphilitikern 26mal positiven Zellbefund; Widal konnte bei 10 alten Syphilitikern, die keine nervösen oder spezifischen Symptome aufwiesen, keine Vermehrung der Zellelemente finden. Bélètre fand die Lymphozytose nicht regelmäßig bei sekundärer Syphilis. Ravaut untersuchte tertiäre Syphilitiker; er fand die Lumbalflüssigkeit selbst bei sehr ausgeprägten und hartnäckigen Hauterscheinungen normal. Bei „Lésions oculaires" konstatierte er fast immer starke Zellvermehrung und zwar um so intensiver, je frischer die Schädigung war; mit dem Zurückgehen der Erscheinungen verschwand die Zellvermehrung. Wenn sich die Schädigung in dem letzten Stadium mit einer meningealen Reizung verbindet, dann muß man nach Ravaut annehmen, daß eine Syphilis des Nervensystems in Entwicklung ist. Wenn alte Syphilitiker keine Erscheinungen zeigen, so ist die Lumbalflüssigkeit immer normal. Die Zellvermehrung ist das erste Anzeichen der nervösen Lokalisation. — Fuchs und Rosenthal stellten aus der Literatur 403 Fälle von Erkrankungen des Zerebrospinalsystems auf luischer Basis zusammen und fanden in 94 Proz. Lymphozytose; bei 272 Erkrankungen anderer nervöser Art in 6 Proz. Bei Lues cerebrospinalis konnten sie in 27 von 28 Fällen Lymphozytose konstatieren; Siemerling, Skoczynski fanden bei Hirnlues Zellvermehrung. Valette erklärt, Lymphozytose bestehe im zweiten Stadium der Syphilis, sobald die Hirnhäute gereizt sind. Nach ihm findet man sie fast stets im dritten Stadium der Syphilis und speziell bei der syphilitischen Hemiplegie, während gewöhnlich bei den Hemiplegien anderen Ursprungs keine geformten Elemente in der Zerebrospinalflüssigkeit vorhanden sind. Balogh, der in den meisten Fällen von Melancholie, seniler Demenz und Dementia praecox Zellvermehrung gefunden hat, obwohl in 50 Proz. der Fälle Lues nicht eruiert werden konnte, glaubt, daß die Lymphozytose nicht von vorausgegangener Lues abhängt. Erb führt zwei Fälle an, in denen bei reflektorischer Pupillenstarre ohne tabische oder paralytische Symptome Lymphozytose nicht vorhanden war. Bei anderen Fällen war

Lymphozytose vorhanden; tabische Symptome folgten in manchen Fällen nach. Er glaubt, daß nur gewisse Formen der Syphilis zur Pleozytose führen, ebenso daß nur gewisse Formen die Tabes auslösen. Da bei Tabes Pleozytose vorhanden ist, so ist anzunehmen, daß besonders diejenigen Fälle und Formen der Syphilis, die eine ausgesprochene Tendenz haben, Pleozytose im späteren Verlaufe zu bewirken, es sind, die zu Tabes führen. Babinsky ist der Ansicht, daß reflektorische Pupillenstarre stets ein Zeichen vorhandener Lues ist; Möbius geht noch weiter und behauptet, reflektorische Pupillenstarre zeige eine beginnende Tabes an. Henkel fand in 4 Fällen von Lues cerebri ausgesprochene Lymphozytose, doch auch viele polynukleäre und eosinophile Zellen. Kutner ist der Ansicht, daß Lues bald starke, bald schwache Lymphozytose hervorrufe; meist sei der Zellbefund ein positiver. Merzbacher, dessen Ansichten über das Entstehen der Lymphozytose ich oben schon angeführt habe, ist am radikalsten. Von wenigen Ausnahmen abgesehen, beweist ihm die Lymphozytose das Vorhandensein einer syphilitischen Infektion.

Es liegt nahe, daran zu denken, ob ein Parallelgehen der Lymphozytenzahl des Blutes mit der der Zerebrospinalflüssigkeit zu konstatieren ist. Hauck hat in einer sehr eingehenden Arbeit festgestellt, daß die Leukozytenzahl im allgemeinen bei Syphilis keine wesentliche Änderung zeigt. Die Lymphozytenzahl ist in den Fällen frischer Lues meist deutlich herabgesetzt (18,4 Proz.); in den Fällen rezidivierender Lues bewegt sie sich innerhalb normaler Grenzen (22.2 Proz.). Unter Einwirkung des Quecksilbers erleiden die Lymphozyten im Gegensatz zu den Leukozyten eine weitere Herabsetzung ihrer Zahl, die um so deutlicher ist, je höher der Prozentgehalt bei Einleitung der Behandlung war.

Im folgenden will ich meine Resultate bringen, soweit sie sich auf Lues II und III, auf Fälle alter luischer Infektion und Hirnlues beziehen. Der Druck der Zerebrospinalflüssigkeit wird im allgemeinen wie überhaupt bei starker Zellvermehrung erhöht sein. Die chemischen Verhältnisse bei Lues sind keiner näheren Untersuchung bisher unterzogen worden. Was den Globulingehalt betrifft, so weise ich auf das hin, was Nonne und Apelt in ihrer Arbeit über Phase I gebracht haben. Über den Gesamteiweißgehalt, wie ihn die Methode Nissls mit dem Esbachschen Reagenz ergibt, möchte ich folgendes erwähnen. Im ganzen ist der Eiweißgehalt bei den Fällen von Lues höher als bei Gesunden; und zwar

wird er im allgemeinen um so höher, je größer die Zellzahl ist. Doch ist es unmöglich, eine Regel aufzustellen; es kommen eine große Menge von Ausnahmen vor. Mit Bestimmtheit aber ist zu sagen, daß die Fälle von luischer Meningomyelitis den höchsten Eiweißgehalt — allerdings auch Zellgehalt — aufzuweisen haben. So fand ich in einem Falle 30 Teilstriche Eiweiß, was ungefähr 5 Promille entspricht. Die anderen Formen der gewöhnlichen und Hirnlues weisen keine wesentlichen Unterschiede auf. Ein gewisser Einfluß scheint den Krampfanfällen bei Hirnlues auf den Eiweißgehalt zuzuschreiben zu sein. So fand ich bei 15 Fällen von Hirnlues, die Anfälle im Verlaufe der Erkrankung zeigten, im Durchschnitt 2,8 Teilstriche Eiweiß, während diejenigen, die keine Krampfanfälle hatten, sechs Fälle, nur 1,9 Teilstriche aufwiesen. Ebenso deutlich erscheint in dieser Beziehung ein Unterschied, wenn ich nur die Anfälle in Betracht ziehe, die in die Zeit kurz vor der Punktion fielen. Es fanden sich bei neun Fällen mit Anfällen 2,8 Teilstriche Eiweiß, bei 12 Fällen ohne Anfälle 2 Teilstriche Eiweiß. Bei der Paralyse zeigen sich keine solchen Unterschiede.

1.		2.				3.				4.			
Zellbefund	Eiweiß	Zeitlicher Zwischenraum	Hg-Kur?	Zellbefund	Eiweiß	Zeitlicher Zwischenraum	Hg-Kur?	Zellbefund	Eiweiß	Zeitlicher Zwischenraum	Hg-Kur?	Zellbefund	Eiweiß
1,5	1	28 Tage	Hg	2	1½								
—	1½	13 Monate		1,5	1½								
960	4	28 Tage	Hg	38	3½								
29	1½	2 Monate		33	2	42 Tage	Hg	24	2				
+	5	11 „	Hg	18	7½								
19	2	3 „	Hg	5	2½								
148	2	2 „	Hg	44	2	2 Monate	Hg	90	2	2 Monate	Hg	21	1½
87	1½	17 Tage		12	1								

\+ Zellbefund = Vermehrung der Zellen.
— Zellbefund = keine Vermehrung der Zellen; außerdem sind die Zellzahlen angegeben.
Eiweißgehalt ist in Teilstrichen angegeben.

Die Größe des Zeitraumes, der seit der Erkrankung an Lues verflossen ist — es waren in der Hälfte der Fälle 5—10 Jahre — scheint keinen Einfluß auf die Eiweißmenge zu haben; ebenso wenig hat das Lebensalter irgend welche nachweisbare Beziehungen. Gibt es wesentliche Schwankungen im Eiweißgehalt bei denselben Per-

sonen bei Punktionen zu verschiedener Zeit? Ich habe hierüber eine Zusammenstellung (p. 251) gemacht, die beweist, daß der Eiweißgehalt bei Hirnlues keinen sehr großen Schwankungen, wenigstens innerhalb eines gewissen Zeitraumes ausgesetzt ist. Weiterhin geht aus dem Schema hervor, daß im Gegensatze zu der Zellzahl der Eiweißgehalt einem Einflusse einer antiluischen Kur (Quecksilber) nicht unterliegt. Wir sehen, daß in einzelnen Fällen der Eiweißgehalt sogar zugenommen hat.

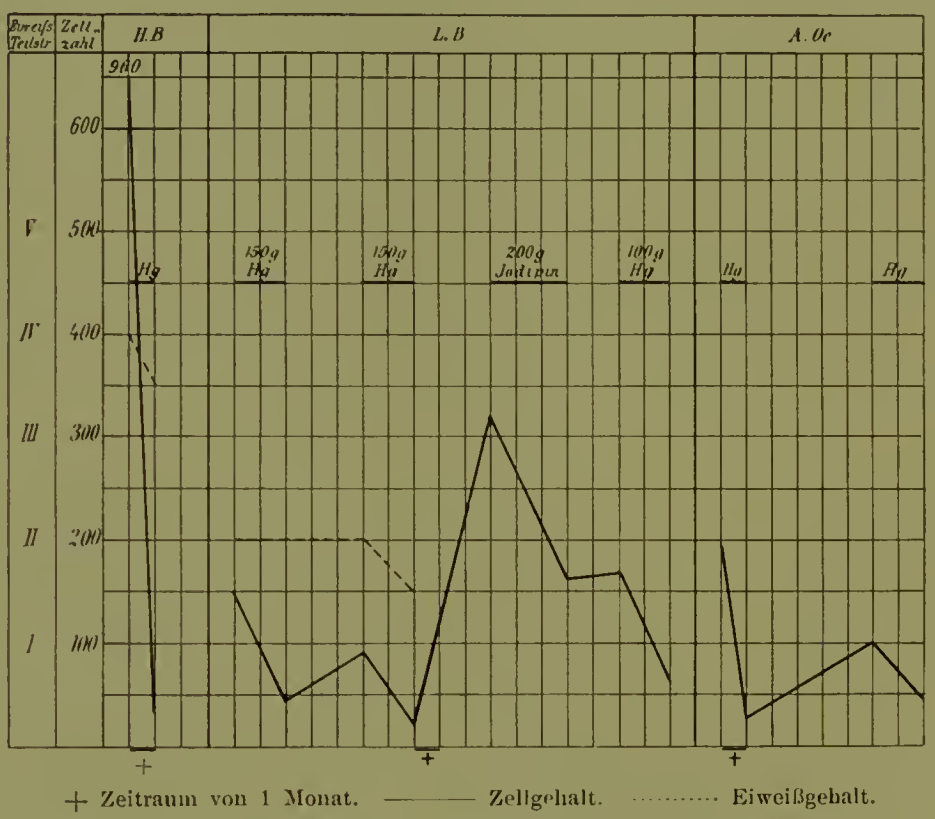


Fig. 3.

Was die Zahl der Zellen betrifft, die wir bei Fällen finden, in deren Anamnese Lues sichergestellt ist (s. Tabelle p. 253) — nur von solchen soll im folgenden die Rede sein, und von Fällen, bei denen keine Symptome von Tabes und Paralyse vorhanden sind, — so finden wir unter 73 Fällen 46 mal eine Vermehrung der Zellen um 10 und mehr, d. h. in 63 Proz. der Fälle. In 6 Fällen wurde ein Grenzbefund (6 bis 9 Zellen) erhoben, das sind 8 Proz.; in 21 Fällen war der Befund negativ, d. i. in 30 Proz. der Fälle. Ziehen wir von der Zahl der Fälle die Fälle von Lues des Zentralnervensystems ab, so ergeben sich 32 Fälle von unkomplizierter Lues; Pupillensymptome rechne ich nicht ohne weiteres als hirnluisches Merkmal. In 28 Proz. dieser Fälle

ergab sich eine Vermehrung der Zellelemente; in 19 Proz. ergab sich ein Grenzbefund; in 53 Proz. keine Vermehrung der Zellen. Diese Zahlen verhalten sich wesentlich anders wie die von NONNE und APELT angegebenen. Diese Autoren fanden bei 75 Proz. der Fälle von Lues III Zellvermehrung. ferner bei 35 Proz. der Fälle, die in der Anamnese Lues zeigten. Auf eine eingehendere Gruppierung meiner Fälle will ich später zurückkommen.

Fälle mit sicherer Lues (exkl. Paralyse und Tabes).

	Zahl der Fälle	Zellvermehrung	%	Grenzbefund	%	Normaler Zellbefund	%
Im Ganzen	73	46	63	7	10	20	27
I. Zerebrospinale Lues	41	34	83	0		7	17
II. Fälle ohne zerebrospinale Symptome (abges. von reflektor. Pupillenstarre)	32	9	28	6	19	17	53
a) Sekundäre Lues	4	1	25	1	25	2	50
b) Frühere luische Infektion ohne frische Erscheinungen	28	11	39	6	21	11	39
α) Luische Infektion innerhalb der letzten 2 Jahre	5	0		3	60	2	40
β) Luische Infektion mehr als 2 Jahre zurückliegend	23	9	39	3	13	11	48

Wie intensiv der Einfluß der Quecksilberkur bei Hirnlues sein kann, ist aus Fig. 3 zu ersehen. In solchen Fällen pflegt der Zellgehalt rapid und intensiv abzunehmen; ich könnte die Reihe solcher Kurven um weitere bereichern, bei denen dasselbe zu ersehen ist. Bei Paralyse ist ein Einfluß des Quecksilbers nicht zu erkennen. Man kann daraus schließen, daß wir bei Hirnlues, bei der floriden sekundären und tertiären Lues wird es wahrscheinlich ebenso sein, therapeutisch eingreifen sollen und daß diesem Eingriff der Erfolg nicht vollkommen versagt bleibt. Aus der geringeren Zellauswanderung können wir schließen, daß das Quecksilber auf den entzündlichen Prozeß in den Hirnhäuten hemmend einwirkt. Es wird nötig sein, daß die Dermatologen bei frischen luischen Prozessen mit Zellvermehrung ausgedehnte derartige Untersuchungen anstellen; es ist immerhin möglich, daß wir durch das Zurückdrängen

der Zellausscheidung in manchen Fällen auch für längere Zeit den Prozeß aufhalten können; und da uns vollkommen unbekannt ist, in welchen Beziehungen die Tabes und Paralyse zu der bei der frischen Lues öfters bestehenden meningitischen Reizung steht, so ist es nicht ausgeschlossen, daß man durch frühzeitiges, gründliches Eingreifen mit Quecksilber prohibitiv wirken kann. Es erscheint ja überhaupt nicht unwahrscheinlich, und gerade die von Erb veröffentlichten Fälle unterstützen diese Überlegung, daß die Fälle, die bei der frischen Lues mit schwerer meningitischer Reizung einhergehen, diesen Reizungszustand nicht mehr verlieren und später möglicherweise die schweren postsyphilitischen Erkrankungen begünstigen. Dagegen einzuwenden ist nur, daß man in wenigen Fällen zu sehen Gelegenheit hat, wie aus einem negativen Zellbefund sich bei dem Zutagetreten einer postsyphilitischen Erkrankung ein positiver Befund bildet. In einem Falle von Paralyse konnte ich dies innerhalb weniger Tage beobachten. Reichliche Versuchsreihen an lange Zeit beobachtetem Material werden darüber mit der Zeit Klarheit verschaffen können. Es ist dieser Punkt einer der interessantesten, in den uns die Zytodiagnostik einen Einblick zu verschaffen bestimmt ist.

Die angeführten Ausführungen von Erb mögen durch Fälle, die ich zu beobachten und zu untersuchen Gelegenheit hatte, ergänzt werden. Unter 56 Fällen, die sicher eine luische Infektion durchgemacht haben, finden sich 42 ohne und 14 (oder 25 Proz. sämtlicher Fälle) mit reflektorischer Lichtstarre der Pupillen. Von den 42 Fällen ohne Pupillenstörung verliefen 30 überhaupt ohne organische Störungen des Zentralnervensystems, abgesehen von der Lymphozytose, während von den 14 Fällen mit Pupillenstarre nur 2 ohne sonstige organische Veränderungen waren. Unter den Fällen, die mit Wahrscheinlichkeit (unsichere Anamnese, eine große Anzahl von Aborten usw.) eine luische Infektion erlitten haben, es sind 21 Fälle, zeigte sich in 13 eine reflektorische Pupillenstarre. Es ist dabei zu bemerken, daß die reflektorische Pupillenstarre bei der Untersuchung der Fälle als ein Symptom angesehen wurde, das mit größter Wahrscheinlichkeit eine Folge der Syphilis ist. Diese Anschauung ist auch berechtigt; wir sehen ja, daß die größere Zahl der Fälle mit reflektorischer Starre der Pupillen der Paralyse und Tabes als postsyphilitische Erkrankungen angehören, ferner daß mehr wie die Hälfte der sonstigen Fälle mit dieser Pupillenstörung in ihrer Anamnese eine sichere Lues aufweisen. Ganz absehen will ich hier von dem

Luische Infektion sichergestellt.

Gesamtzahl der Fälle					Fälle mit organischen Störungen *)					Fälle ohne organische Störungen				
Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung	Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung	Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung
42	—	17	7	18	12	—	10	1	1	30	—	7	6	17
14	+	12	—	2	12	+	10	—	2 (*a*)	2	+	2 (*b*)	—	—
56		29	7	20	24		20	1	3	32		9	6	17

Luische Infektion wahrscheinlich.

Gesamtzahl der Fälle					Fälle mit organischen Störungen *)					Fälle ohne organische Störungen				
Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung	Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung	Zahl	reflekt. Pupillenstarre	Zellvermehrung	Grenzbefund	keine Zellvermehrung
8	—	4	1	3	6	—	3	1	2	2	—	1	—	1
13	+	10	1	2	9	+	7	—	2 (*c*)	4	+	3 (*d*)	1 (*d*)	—
21		14	2	5	15		10	1	4	6		4	1	1

*) Es sind Fälle gemeint, die außer einer ev. Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit und einer ev. reflektorischen Lichtstarre der Pupillen organische Störungen des Zerebrospinalsystems aufweisen (exkl. Paralyse und Tabes).

unterstützenden Symptom der Zellvermehrung, das in der Mehrzahl der Fälle vorhanden ist, nämlich in 81 Proz. dieser Fälle; nur in einem von im ganzen 27 Fällen mit reflektorischer Pupillenstarre war Grenzbefund und in 4 Fällen ein negativer Befund vorhanden. Sämtliche 4 negative Fälle kommen auf Rechnung der Fälle, die neben der Pupillenstarre auch andere organische Veränderungen aufweisen, die eine hirnluische Erkrankung teils sicher, teils wahrscheinlich machen. 22 Proz. der Fälle mit reflektorischer Lichtstarre zeigten keine sonstigen organischen Störungen. In 3 Fällen von 56, bei denen eine Syphilis in der Anamnese sichergestellt war und bei denen organische Störungen des Zentralnervensystems nachgewiesen waren, die mit der Syphilis in Zusammenhang gebracht werden können, war keine Zellvermehrung zu konstatieren, d. i. in 5 Proz. der Fälle von Syphilis des Zentralnervensystems. In 6 Fällen von isolierter Pupillenstarre (bei 2 ist Lues sicher, bei 4 wahrscheinlich) ist der Zellgehalt vermehrt. Doch habe ich in letzter Zeit auf der Abteilung von Dr. Nonne in Hamburg-Eppendorf einen Fall zu beobachten Gelegenheit gehabt, der bei isolierter Pupillenstarre keine Zellvermehrung zeigt; Lues war in der Anamnese nicht nachzuweisen, auch sonst ergab sich kein Anhaltspunkt. Ob bei solchen Fällen die reflektorische Pupillenstarre genügt, um einen luischen Prozeß mit Sicherheit anzunehmen, erscheint mir sehr fraglich. Es ist interessant zu konstatieren, daß unter 30 Fällen mit sicherer luischer Infektion und ohne organische Störung des Zentralnervensystems nur 7 Zellvermehrung in reichlicherem Maße zeigten, 6 trafen in den Bereich des Grenzbefundes, 17 ergaben keine Zellvermehrung. Unter diesen 30 Fällen waren frische Syphilis, tertiäre Syphilis und Syphilis, die vor vielen Jahren akquiriert war, vertreten. Im einzelnen bin ich auf diesen Punkt schon oben eingegangen. Im Schema Seite 255 bringe ich die Resultate in übersichtlicher Weise.

Es erübrigt nun noch, auf einige Ausnahmefälle näher einzugehen. Erst sind Fälle anzuführen, die ich im Schema mit *a* bezeichnet habe; aus ihrer Stellung ist ihre Wichtigkeit zu ersehen.

Zwei Fälle (*a*):

1. F. P., geb. 1855; Lues 1877; Potus; seit 1905 Ohnmachtsanfälle; Aufnahme in der Klinik 19. Mai 1906. Allgemeine Hypalgesie, Pupillen lichtstarr; artikulatorische Sprachstörung; Hemiparese. Besserung. Sommer 1907 in der Anstalt Eglfing Schlaganfall; Hemiparese rechts; Ataxie; Schwindel. Keine periphere Arteriosklerose. Dann

wieder Besserung der Paresen; Demenz. Lumbalpunktion 1 Zelle im Kubikmillimeter; 1 Teilstrich Eiweiß (Mai 1906).

2. M. H., geb. 1860; 1899 wegen Lues in ärztlicher Behandlung mit Quecksilber; seit 1900 gehäufte epileptiforme Anfälle; 1905 und 1906 oftmals in der Klinik; Dement, euphorisch; lichtstarre Pupillen; Differenz der Pupillen; Abduzenslähmung rechts; linksseitige Fazialisparese; Nystagmus, Blicklähmung rechts; Schwindel- und Krampfanfälle. Ozäna, luische Einschmelzung des Nasenknorpels. Reflexe rechts lebhafter wie links. 1907 in der Anstalt Eglfing. Demenz fortgeschritten; gehäufte epileptiforme Anfälle. Lumbalpunktion (März 1905 und April 1906) keine Zellvermehrung; $1\frac{1}{2}$ Teilstriche Eiweiß.

Zwei Fälle (*b*):

3. J. H., geb. 1869. 1882 homosexuell luisch infiziert; 1902 verwirrt, delirant, hypochondrisch verstimmt; 1903 wurde in der Anstalt Gabersee die Lichtstarre der Pupillen konstatiert. War in der Anstalt später in typisch manischer Erregung. Wurde 1904 gesund entlassen. Juni 1907 neue Erregung manischer Art; 30. Juni 1907 Aufnahme in der Klinik. Wilde manische Erregung mit Verwirrtheit; rechte Pupille lichtstarr; linke ganz gering reagierend. August 1907 ruhiger, hypomanisch; Oktober 1907 gebessert entlassen. Stellte sich später gesund wieder vor. Lumbalpunktion (Juni 1907) 103 zellige Elemente im Kubikmillimeter.

4. A. J., geb. 1866; Potus; 1896 Lues, Schmierkur. 14. März 1906 in der Klinik aufgenommen; Pupillen lichtstarr. Patellarsehnenreflexe schwach. Hypomanisch. Später gesund. Lumbalpunktion (März 1906) 101 Zellen im Kubikmillimeter; ein Teilstrich Eiweiß.

Zwei Fälle (*c*):

5. A. K., geb. 1847. Seit 1905 arbeitsunfähig; Aufnahme in der Klinik Februar 1906. Pupillen lichtstarr; neuritische Druckpunkte; Tremor; Unruhe; motorische und sensorische Aphasie; hemiparetische Symptome; Arteriosklerose; Besserung. Lumbalpunktion ergab keine Vermehrung der Zellen. Von Lues war nichts zu eruieren.

6. J. P., geb. 1852. Potus. 1904 Unfall durch Kopfverletzung. Darnach angeblich Augenmuskellähmung; Aufnahme in der Klinik Juli 1907. Erregt, Gesichtstäuschungen; Pupillen lichtstarr; Nystagmus; geringer Intentionstremor; aphasische Störungen; Blutdruck erhöht. Lumbalpunktion: Vier Zellen im Kubikmillimeter.

Vier Fälle (*d*):

7. G. W., geb. 1868. Lues sehr wahrscheinlich (Angaben des behandelnden Arztes). Potus. Erregungszustände; Aufnahme in der Klinik März 1906. Erregt, gereizt; Pupillen lichtstarr. Lumbalpunktion erst zweimal negativ (eine und zwei Zellen im Kubikmillimeter), später Grenzbefund (17 Zellen im Kubikmillimeter). Anfangs

1907 Spracherschwerung, die einer beginnenden artikulatorischen Sprachstörung ähnelt. Beginnende Paralyse?

8. T. Sch., geb. 1873. Luische Infektion sehr wahrscheinlich (Puella publica). 1 Abort. Januar 1905 Aufnahme in der Klinik. Psychopathische Erregungszustände. Alkoholneuritis. Lichtstarre der Pupillen. Mydriasis. Auch bei späteren Untersuchungen keinerlei Symptome eines organischen Prozesses. Lumbalpunktion: Starke Vermehrung der Zellelemente; drei Teilstriche Eiweiß.

9. R. W., geb. 1856. 1 Abort. Über Lues nichts zu erfahren, da Patientin vollkommen verwirrt war. Aufnahme in der Klinik März 1907. Manische Erregung. Miosis der Pupillen; Lichtstarre derselben. Allmählich Beruhigung. Die Lumbalpunktion ergab bei dreimaligen Punktionen im März, Juli und September 1907 115, 88, 57 Zellen im Kubikmillimeter. Nach Anstalt Eglfing überführt.

10. A. M., geb. 1866. Mit 28 Jahren Schmierkur; Aufnahme in der Klinik Juni 1906. Psychische Symptome der Dementia praecox; Pupillen different, lichtstarr; Lumbalpunktion: 10 Zellen im Kubikmillimeter; $1^1/_2$ Teilstriche Eiweiß.

Im folgenden will ich versuchen, an der Hand der Gruppierung der Lues nach Stadien und Erscheinungsformen auf die Art der Zellformen näher einzugehen.

Bei sekundärer Lues fand sich in zwei Fällen ein Befund, der sowohl in bezug auf die Zahl der Zellen als auch in bezug auf die Form derselben normal zu nennen ist. Es waren vorhanden durchschnittlich zwei Zellen im Kubikmillimeter; von den fünf bzw. sechs Zellen, die in der Zählkammer überhaupt sich befanden, gehörte die größere Zahl den normalen kleinen Lymphozyten an; einige zeigten sich als sog. geschwänzte Lymphozyten, die man auch seltenerweise im normalen Liquor findet. Bei zwei Fällen, die eine mehr oder minder starke Zellvermehrung zeigten, fanden sich eine größere Zahl von großen Zellelementen, sog. große gelapptkernige Lymphozyten. Neben diesen erschienen ungefähr im Verhältnis von 1:3 die geschwänzten lymphozytären Zellen. In der tertiären Syphilis, ferner in den Fällen, bei denen eine alte syphilitische Infektion bekannt war, fanden sich in den Fällen mit Zellvermehrung fast nur kleine echte Lymphozyten und eine kleine Zahl (1:4) von großen gelapptkernigen Lymphozyten. Andere Formen finden sich nicht. Der Befund erscheint ziemlich einheitlich; auffallend ist nur der eine Fall von sekundärer Lues mit den zahlreichen geschwänzten Zellen (Tafel XVI, Fig. 3). Es ist möglich, daß die Frische des stark einsetzenden Prozesses dieses Bild zustandekommen läßt. Die Fälle

von Lues des Zerebrospinalsystems zeigen zum Teil sehr erhebliche Vermehrung bis zu 940 Zellen im Kubikmillimeter bei einem Falle von Meningomyelitis. Zweifellos gibt es Fälle von Hirnlues, die ohne Zellvermehrung verlaufen, und das scheinen vor allem die Fälle von Gummata zu sein; diese zeigen Zellvermehrung, sobald das Gumma, ähnlich wie wir es bei Tumoren sehen, mit dem Reizzustand, den sie in ihrer Umgebung bewirken, die Peripherie des Gehirns bzw. die Ventrikel erreichen. Sehr erhebliche Vermehrung finden wir, wie erwähnt, bei Meningomyelitis, bei der anatomisch eine starke Infiltration der Pia gefunden wird. Die endarteriitische Form und die Form, die mit einer Endarteriitis der kleinsten Gefäße einher geht, ist noch sehr unklar in bezug auf die Einwirkung auf die Zellproduktion. Zweifellos ist, daß wir bei der Arterioklerose der jüngeren Jahre sehr häufig Zellvermehrung finden, und dabei auch nicht selten mit Sicherheit eine luische Anamnese nachweisen können. Man findet bei der Obduktion auch in einzelnen Fällen meningitische Veränderungen. Es ist nun die Frage, ist die Arteriosklerose des Gehirns bei Zellvermehrung bzw. meningitischer Infiltration als luischen Ursprungs anzusehen oder nicht. Die Frage ist noch nicht zu beantworten. Denn erstens kann Zellvermehrung bestehen bei Individuen, die keinerlei subjektive oder objektive Krankheitssymptome außer der Zellvermehrung zeigen, und zweitens ist es bekannt, daß bei Erweichungsherden und Blutungen, die der Peripherie nahe sind, Zellvermehrung eintreten kann. Nach meiner Ansicht ist die Frage noch offen und wir werden gut tun, zunächst die Fälle von Arteriosklerose, die mit meningitischer Reizung bzw. Zellvermehrung einhergehen, gesondert zu stellen und abzuwarten, bis die anatomische Forschung uns mit der Zeit darüber Klarheit bringen wird. Zu bemerken ist, daß eine gewöhnliche Arteriosklerose von einer auf syphilitischer Grundlage beruhenden noch nicht mit Sicherheit anatomisch unterschieden werden kann. Die Endarteriitis der kleinsten Gefäße, die Nissl und Alzheimer beschrieben haben, welche sie für syphilitischen Ursprungs halten, zeigt keine Zellvermehrung. Klinisch kann sie z. Z. noch nicht mit Sicherheit diagnostiziert werden.

Wir finden also, daß die verschiedenartigen Prozesse von Hirnlues von einer mehr oder wenig starken Zellvermehrung begleitet sein können. Die Art der Zellen ist auffallend einheitlich, so einheitlich, wie wir es bei keiner anderen Erkrankung bei Zellver-

mehrung zu sehen bekommen. Wir sehen fast nur gewöhnliche kleine Lymphozyten mit einzelnen großen gelapptkernigen Lymphozyten gemischt. Wenn wir also in einem Zellbild eine reine Lymphozytose bekommen, so müssen wir an eine Zellvermehrung auf luischer Basis denken; es kommen außerdem nur eitrige oder tuberkulöse Meningitis in Betracht und chronische Reizzustände bei Tumoren, Abszessen und Fremdkörpern. Die luische Meningitis ergibt einen Zellbefund, der in allen Teilen dem einer tuberkulösen Meningitis sehr ähnlich und davon kaum zu unterscheiden ist (Lymphozyten, Gitterzellen, Makrophagen).

Nun gibt es hier auch Ausnahmen; es gibt Prozesse, die mit Wahrscheinlichkeit luischen Ursprungs sind, und von denen ein Teil reflektorische Pupillenstarre zeigt, die aber keine sonstigen körperlichen Symptome aufweisen; nur ist eine bedeutende Zellvermehrung vorhanden, die in den Formen sehr variabel ist. Das auffallendste ist, daß diese Formen mit einem psychischen Symptomenbild einhergehen, das von dem des manisch-depressiven Irreseins nicht zu unterscheiden ist. Unter den sechs Fällen dieser Gruppe befinden sich zwei, die vor ihrer luischen Infektion schon manisch-depressive Perioden hatten. Bei vier Fällen trat das manisch-depressive Symptomenbild erst lange Zeit nach der Infektion ein. Was sehr merkwürdig ist, ist der Befund, daß mit dem Abklingen der Psychose der Zellbefund in zwei Fällen ohne spezifische Kur stark abnahm. Bei einem Fall hatte die Einwirkung von Quecksilber jedesmal ein wesentliches Abnehmen der Zellelemente zur Folge; es ist der Fall, von dem die 2. Kurve der Fig. 2 herstammt. Bei fünf Fällen ist die Infektion sicher, bei einem Fall mit lichtstarren Pupillen wahrscheinlich. Die Prognose der Psychose erscheint günstig; bei vier Fällen war die psychische Gesundung zu erwarten; sie befanden sich bei Abschluß der Beobachtung in Rekonvaleszenz. Sämtliche Fälle zeigen eine sehr starke Zellvermehrung. Dieselbe beträgt Mengen von 87 bis zu 324 Zellen im Kubikmillimeter. Die Zellarten sind größtenteils Lymphozyten; dazu kommt aber neben einer geringen Zahl großer gelapptkerniger Lymphozyten eine Menge von geschwänzten kleinen lymphozytären Elementen, die zu ersteren in einem Verhältnis von 1 : 1 oder 1 : 2 zu stehen pflegen. Im mikroskopischen Schnittpräparat finden sich neben genannten Zellen in kleiner Anzahl Plasmazellen, ferner fanden sich in einem Falle eine Anzahl von Makrophagen. Von der Paralyse unterscheiden sich diese Fälle

durch die Einheitlichkeit des Zellmaterials im großen und ganzen, ferner dadurch, daß die Gitterzellen fehlen. Die weitere Erforschung dieses Materials ist sehr wichtig. Ob in diesen Fällen, deren Zusammengehörigkeit noch in Frage steht, ein direkter Zusammenhang zwischen meningitischer Reizung und Psychose besteht, muß zunächst unentschieden bleiben. Daß man bei manisch-depressiven Kranken sehr häufig Angaben über luische Infektion findet, ist bekannt; es hängt dies vielleicht mit der Sorglosigkeit der Kranken beim Geschlechtsverkehr im manischen Zustande zusammen.

Tabes dorsalis.

Bei Tabes dorsalis findet sich ein erhöhter Druck im Subarachnoidealraum. Wilson fand in 10 Fällen von Tabes unter 12 in der Zerebrospinalflüssigkeit Cholin. Donath konnte 0,2 Promille Phosphorsäure bestimmen nach Abzug der Phosphorsäure, die im Eiweiß vorhanden ist.

Was den Eiweißgehalt der Lumbalflüssigkeit bei Tabes betrifft, so ist derselbe vermehrt. Phase I (Nonne-Apelt) ist vorhanden.

Der Zellgehalt ist mit wenig Ausnahmen erhöht. So fanden Balogh bei 30 Tabesfällen in 21 Zellvermehrung, Henkel in 7 Fälllen immer Vermehrung, E. Meyer in 1 Fall Vermehrung, in 1 Fall keine solche. Eine Zusammenstellung von Fuchs und Rosenthal ergab bei 167 Fällen in 154 Zellvermehrung, in 13 keine. Nonne und Apelt kamen zu dem Resultat, daß in 95 Proz. der Tabesfälle Zellvermehrung vorhanden ist. Ich fand in 6 Fällen 4mal reichliche Zellvermehrung, in 1 Fall Grenzbefund, in 1 Fall war keine Vermehrung der Zellen zu konstatieren. Dieser letztere Fall interessiert besonders deswegen, weil auf Grund des negativen Zellbefundes die Diagnose Tabes bei der ersten Untersuchung offen geblieben war; die körperliche Untersuchung hatte nur eine einseitige reflektorische Lichtstarre ergeben. Bei einer zweiten Untersuchung nach $1^1/_2$ Jahren war die Diagnose nach dem körperlichen Befund sicher gestellt. Es ist daraus zu ersehen, daß ein Fehlen der Zellvermehrung nicht ohne weiteres dahin verwertet werden kann, daß eine Tabes bei der Erkrankung auszuschließen ist. Eine luische Infektion war in dem erwähnten Falle sichergestellt. Dieser Fall ist auch insofern wichtig, als man erkennen kann, daß eine Zellvermehrung den tabischen Symptomen nicht immer vorhergeht, sondern längere Zeit bei Bestehen tabischer Symptome fehlen kann.

Was die Art der Zellen betrifft, so glaube ich, daß hier, soweit meine Erfahrungen reichen, ein wesentlicher Unterschied gegenüber den Zellarten bei Paralyse nicht vorhanden ist. Es fanden sich meist sehr viele geschwänzte Zellformen neben sehr wenig großen; die kleinen normalen Lymphozyten überwiegen an Zahl die geschwänzten Elemente um 1—2 Drittel der Gesamtzellmenge. Vakuolenzellen habe ich bei Tabes niemals gefunden, im Gegensatz zur Paralyse, ebensowenig Plasmazellen. Villaret und Tixier konnten an einem Falle von Tabes feststellen, daß im Verlauf eines deliranten Zustandes mit häufigen Kopfschmerzen eine transitorische Leukozytose mit 60 Proz. polynukleären Zellen im Liquor vorhanden war, die dann rasch wieder verschwand. Nach meiner Meinung ist es möglich, daß in solchen vorübergehenden Leukozytosen der Grund für die merkwürdigen „Fieberkrisen" von Tabikern zu finden ist.

Paralysis progressiva (Tabesparalyse).

Die Krankheitsbilder der progressiven Paralyse und Tabesparalyse fasse ich im folgenden zusammen; bei Einzelheiten werde ich die beiden Erkrankungen getrennt behandeln.

Der Druck des Liquors ist bei der Paralyse erhöht und zwar meist in sehr erheblichem Maße. Was die chemischen Verhältnisse betrifft, so ist vor allem das Cholin zu erwähnen, das Halliburton und Andere in der Zerebrospinalflüssigkeit gefunden haben. Kaufmann bestreitet neuerdings die Richtigkeit der chemischen Analyse der Autoren. Donath fand 0,219 Promille Phosphorsäure im Liquor bei Paralyse, Apelt und Schumm 0,056—0,074 Promille. Von großer Wichtigkeit ist die Vermehrung des Eiweißgehaltes. Sie ist nach den Untersuchungen vieler Autoren festgestellt. Nonne und Apelt fanden bei Paralyse Phase I immer positiv. Der Eiweißgehalt geht, wie ich oben näher ausgeführt habe, meist parallel mit dem Zellgehalt; er beträgt im Durchschnitt 2,6 Teilstriche = 0,045 Proz. Der Ansicht von Ardin-Delteil, der glaubt, daß der Eiweißgehalt parallel geht mit der Entwicklung der Krankheit, kann ich nicht beipflichten. Ich fand die durchschnittlich größte Eiweißmenge bei den Fällen, bei denen der paralytische Prozeß, soweit es sich feststellen ließ, ein Jahr im Gange war. Außerdem konnte ich aber große Schwankungen im Eiweißgehalt während des Verlaufes der Erkrankung finden. Weder das Vorkommen von paralytischen An-

fällen noch die frühere oder gegenwärtige Anwendung von Quecksilber haben einen Einfluß auf die Menge des Eiweißes.

Was die zytologischen Verhältnisse betrifft, so ist von allen Autoren konstatiert worden, daß bei Paralyse das Vorkommen einer mehr oder minder erheblichen Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit die Regel ist. Fuchs und Rosenthal konnten in einer Zusammenstellung von 208 Fällen von Paralyse in 10 dieser Fälle das Fehlen einer Zellvermehrung feststellen. Nach Nonne und Apelt findet sich in 97 Proz. der Fälle von progressiver Paralyse Zellvermehrung. Neben Joffroy beschrieb Fischer einen Fall von Paralyse ohne Zellvermehrung; auch anatomisch fand sich in diesem Falle eine sehr geringgradige Infiltration der Meningen. Ich habe in meinem Material von 233 Fällen von progressiver Paralyse 2, d. i. fast 1 Proz., ohne Zellvermehrung. Der eine Fall zeigte 5,5 Zellen im Kubikmillimeter neben zwei Teilstrichen Eiweiß; an der Diagnose einer Tabesparalyse konnte kein Zweifel bestehen. Der zweite Fall zeichnete sich klinisch durch einen Stuporzustand aus mit Negativismus, wie er sonst katatonischen Kranken eigen zu sein pflegt; die Kranke war eine starke Trinkerin; die Patellarsehnenreflexe fehlten. Andere körperliche Erscheinungen waren nicht vorhanden. Der stuporöse Zustand dauerte bis zum Tode. Die Lumbalpunktion nach der französischen Methode ergab keine Zellvermehrung, doch einen vermehrten Eiweißgehalt (zwei Teilstriche). Der anatomisch-mikroskopische Befund des Gehirns ließ den Fall als einen typisch paralytischen feststellen. Vielleicht hätte in einem solchen Falle die Phase I, die damals noch nicht bekannt war, die Diagnose mit Wahrscheinlichkeit ermöglicht.

Zwei Fälle von juveniler Paralyse ergeben starke Zellvermehrung (44 bzw. 22 Zellen im Kubikmillimeter). Es ist dies zu konstatieren gegenüber der Behauptung J. van der Kolks, daß bei juveniler Paralyse die Lymphozytose weniger ausgesprochen sei als bei der Paralyse Erwachsener; daß bei juveniler Paralyse nicht regelmäßig Lymphozytose sich findet, wie van der Kolk behauptet, kann ich nicht bestreiten, doch erscheint es nach den bisherigen Untersuchungen unwahrscheinlich.

Bei einem Falle akut einsetzender Paralyse konnte ich konstatieren, daß erst der Zellbefund ein negativer war; nach einigen Tagen setzte eine starke Zellvermehrung ein. Solche Fälle nötigen zu der Ansicht, daß die Zellvermehrung vor dem Ausbruch der

paralytischen Krankheitserscheinungen nicht vorhanden zu sein braucht; es ist nicht der Fall, daß nur solche Individuen paralytisch werden, die seit ihrer luischen Infektion eine meningitische Reizung und Zellvermehrung haben, sondern es kann diese Zellvermehrung plötzlich einsetzen. Man vergleiche den oben beschriebenen Fall von Tabes! Doch ist richtig, daß wir in der großen Mehrzahl beginnender Paralysen schon eine starke Zellvermehrung finden. Es ist möglich, daß bei Einzelnen die nach Infektion der Lues vielleicht vorhandene Zellvermehrung wieder verschwindet und bei Beginn des paralytischen Prozesses von neuem aufflackert. Die Zahlenwerte, die ich bei der Paralyse fand, ergaben in 1 Proz. keine Zellvermehrung (1—5 Zellen

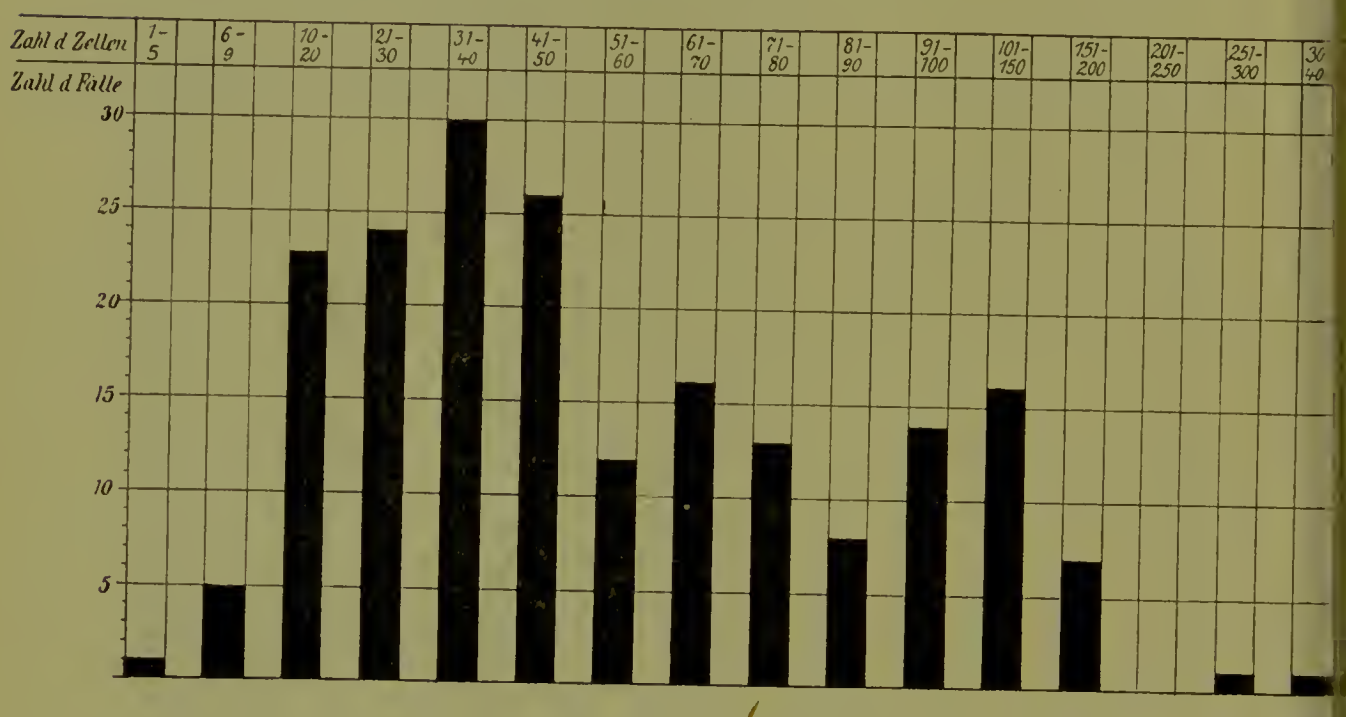


Fig. 4.

im Kubikmillimeter), in 2 Proz. einen Grenzbefund (6—9 Zellen), bei 97 Proz. eine Zellvermehrung; genau dasselbe Resultat, das Nonne und Apelt feststellen konnten. In 34 Proz. der Fälle konnte die luische Infektion anamnestisch festgestellt werden; in 54 Proz. der Fälle ergaben sich Anhaltspunkte, die eine luische Infektion als wahrscheinlich annehmen ließen, während in nur 12 Proz. der Fälle von luischer Infektion nichts zu eruieren war. In der Hälfte der Fälle (50 Proz.) war reflektorische Starre der Pupillen vorhanden. Die höchste Zellzahl bei Paralyse betrug 381; also wesentlich weniger, als bei anderen Prozessen, insbesondere

der luischen Meningomyelitis gefunden wurde. Bei der Tabesparalyse (22 Fälle) hatte die Mehrzahl der Fälle (11) eine Zellvermehrung von 51—100 Zellen im Kubikmillimeter der Zerebrospinalflüssigkeit. Bei der einfachen progressiven Paralyse fand sich die Mehrzahl der Fälle (103 von 197) mit Zellzahlen von 10—50. Nur 25 Fälle (13 Proz.) zeigten eine Zellvermehrung von über 100 Zellen. Bei 13 Proz. der Fälle war die Behandlung mit Quecksilber anamnestisch bekannt. Ein wesentlicher Einfluß der früheren Behandlung auf den Zellgehalt solcher Fälle war nicht zu konstatieren. Es betrug der Zellgehalt bei behandelten Fällen im Durchschnitt 65, bei nichtbehandelten 74 Zellen. Der Zeitabschnitt von der luischen Infektion bis zum Ausbruch der paralytischen Erkrankung betrug bei der einfachen Paralyse 13 Jahre, bei der Tabesparalyse 15 Jahre. Die größte Zellzahl wurde im Durchschnitt bei den Fällen gefunden, bei denen die Erkrankung ca. 2 Jahre dauerte. Das Vorkommen von paralytischen Anfällen zeigte keinen Einfluß auf die Zellzahl; ich konnte im Gegenteil konstatieren, daß die Fälle ohne Anfälle im Durchschnitt 20 Zellelemente mehr im Kubikmillimeter haben wie die anderen. Eine Zusammenstellung der Zahlenresultate bei progressiver Paralyse (ohne Tabesparalyse) bringe ich auf| p. 264. Die Fälle, die nach der französischen Methode bearbeitet sind, konnten hier natürlich nicht berücksichtigt werden.

Was die Form der Elemente betrifft, die wir bei Paralyse in dem Punktat finden, so ist vor allem die ungeheure Mannigfaltigkeit der Elemente in die Augen fallend. Schon bei Besichtigung der Zählkammerpräparate finden wir hier mehr Formen wie bei anderen Krankheitsprozessen. Die normalen Lymphozyten sind in den meisten Fällen, mit wenigen Ausnahmen, in der Mehrheit. Die großen Lymphozyten, die sich in dem gefärbten Präparat als große gelapptkernige Lymphozyten herausstellen, sind mit sehr bescheidenen Zahlen vertreten. In sehr großen Mengen dagegen finden wir geschwänzte Elemente aller Sorten. Dieselben sind häufig im Verhältnis von 1:2 zu den Lymphozyten vorhanden, meist aber stehen sie zu den letzteren in einem Zahlenverhältnis von 1:3, 1:4. Es hat dieser Befund manche Ähnlichkeit mit dem bei luischer Meningomyelitis. In der Hälfte der Fälle von Paralyse finden wir in der Zählkammer Gitterzellen, die ich sonst nur in sehr wenigen Fällen beobachten konnte: ich halte sie für typisch für Paralyse, wenn ich auch nicht bestreiten kann, daß sie in einigen Fällen von

Hirnlues, abgesehen von Meningitis tuberculosa und purulenta, die differentialdiagnostisch kaum in Betracht kommen, zu beobachten sind. Diese Gitterzellen sehen wir bei Paralyse in einzelnen Fällen in größerer Zahl. Sind die Gitterzellen vorhanden, so haben wir es bei dem betr. Individuum mit einer sehr großen Zellvermehrung zu tun. Diese Fälle haben durchschnittlich einen Zellgehalt von 60 bis 80 Zellen im Kubikmillimeter, was das Maß des gewöhnlichen Durchschnitts erheblich überschreitet. Nur in Fällen mit sehr starker Vermehrung der Zellen (über 60 im Kubikmillimeter) — in einem Viertel der Fälle — finden wir den sonstigen Elementen Leukozyten beigemengt, die uns in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Paralyse nur als polynukleäre Elemente entgegentreten. In einzelnen Fällen habe ich solche Leukozyten in sehr erheblichem Maße (61, 74, 94 im Kubikmillimeter) gefunden, natürlich ohne daß Blut im Liquor vorhanden war. An Anfälle hat sich diese Leukozytose nicht angeschlossen; ich konnte überhaupt bei Paralyse nie beobachten, daß nach Anfällen eine Leukozytose auftritt; wohl aber sah ich eine Leukozytose nach Anfall in einem Falle von Hirnlues.

Henkel hat nach Anfällen eine Leukozytose beobachtet; Pappenheim ist es gelungen, bei Fieberparoxysmen der Paralytiker, als solche erscheinen ja öfters Anfälle, eine Leukozytose sowohl im Blute als auch im Liquor zu beobachten. Mit dem Aufhören des Fiebers ging die Leukozytose zurück. Er führt dieselbe auf toxische Einwirkung durch das Fieber zurück und glaubt nicht, daß sie eine direkte Folge der Gehirnaffektion ist.

Bei Paralyse finden wir in den nach Alzheimer verfertigten mikroskopischen Präparaten die größte Mannigfaltigkeit der Elemente. Wir sehen Lymphozyten, große gelapptkernige Lymphozyten, geschwänzte Zellen jeder Art, ferner Zellen, die den Plasmazellen sehr nahe stehen, Gitterzellen, manchmal auch mit Einlagerungen von gelb oder rötlich gefärbten amorphen Einlagerungen, schließlich auch in einzelnen Fällen bei sehr reichlicher Zellmenge Makrophagen, Fibroblasten und fibroblastenähnliche Zellelemente. H. Cotton und J. B. Ayer haben neuerdings das Vorkommen von „Plasmazellen“ und Phagozyten als diagnostisch für Paralyse verwertbar beschrieben.

B. Parasitäre und infektiöse Krankheiten.

Die **Schlafkrankheit** geht mit anatomischen Veränderungen einher, die nach den eingehenden Untersuchungen Spielmeyers

Ähnlichkeit mit den Veränderungen bei progressiver Paralyse zeigen. In der Zerebrospinalflüssigkeit findet sich Zellvermehrung. Eigene Erfahrungen fehlen mir auf diesem Gebiete.

Eine Anzahl von **akuten Infektionskrankheiten** zeigen in manchen Fällen klinische Erscheinungen von Meningitis, den sog. Meningismus (Dupré); diesen klinischen Erscheinungen liegt wahrscheinlich eine, wenn auch sehr geringe, Infiltration der weichen Hirnhäute zugrunde, obwohl hervorzuheben ist, daß in der Literatur des öfteren betont ist, daß selbst bei ausgesprochenen meningitischen Erscheinungen, z. B. bei Typhösen, die Sektion keine Spur einer Meningitis ergeben hat; doch können eben die Veränderungen so gering sein, daß nur eine eingehende mikroskopische Untersuchung krankhafte Prozesse nachweisen kann. Die zytologischen Befunde, die ich im folgenden erwähne, weisen auf solche Prozesse hin. Meningitische Prozesse sind bei Typhus und seinen Unterarten (Paratyphus), bei kroupöser Pneumonie und bei Influenza bekannt, ferner bei Parotitis epidemica. Es ist von zahlreichen Forschern festgestellt worden, daß bei derartigen Erkrankungen eine oft recht starke Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit vorhanden ist. Einzelheiten über die Art der Zellelemente sind nicht bekannt. Ich habe bei einigen Fällen von Delirien, die auf der Höhe der Erkrankung bei hohem Fieber auftreten, eingehendere Untersuchungen angestellt. Es fanden sich Zellmengen, die zwischen fünf und sechs Zellen schwankten, also entweder Grenzbefund darboten oder sich demselben näherten; Lues war in der Anamnese nicht. Ich sah in diesen Fällen neben einigen normalen Lymphozyten Zellen, die als geschwänzte, große gelapptkernige Lymphozyten anzusprechen waren, besonders in einem Falle von Influenzadelir mit Herderscheinungen. Neben diesen Zellen fanden sich größere Elemente, die Vakuolen zeigten, in denen sich gelblich gefärbte amorphe Einlagerungen zeigten. Stäubli hat Fälle von Meningismus typhosus und Meningotyphus beschrieben; in einem Falle war der Liquor klar und steril; in einem anderen Falle handelte es sich um eine eitrige Zerebrospinalmeningitis, die durch den Typhusbazillus angefacht worden war. Im Liquor fanden sich massenhaft Leukozyten; bakteriologisch waren Typhusbazillen vorhanden. Einzelne Autoren behaupten, in der Pia Typhysbazillen eingelagert gefunden zu haben. E. Fränkel fand in der Pia bei Influenza-Meningitis Influenzabazillen.

Bei **Variola** konnte P. Thaon in einigen Fällen eine geringe Menge von Lymphozyten feststellen.

Bei einem Falle von infektiösem Delir nach Uterusoperation fand sich eine mäßig starke Leukozytose. Die Patientin zeigte neben deliranten Erscheinungen Symptome einer leichten Meningitis. Ein Befund mit eigenartigen Einlagerungen in Zellen zeigte sich bei einer Kranken, die an einer eiterigen Parotitis litt. Auch hier fand sich eine größere Anzahl von großen Zellelementen, wie wir sie sonst nicht zu sehen gewohnt sind. Der Zellbefund betrug fünf im Kubikmillimeter. Diese Befunde bei Delirien infektiöser oder intoxikatorischer Art geben Anhaltspunkte, daß es sich hier um Prozesse handelt, die Abfallprodukte bereiten, welche von einer gewissen Sorte von Zellen aufgenommen und weggeschafft werden. Es ist notwendig, weitere Untersuchungen auf diesem Gebiete anzustellen.

Tuberkulose.

Die Tuberkulose zeigt ihre Folgeerscheinungen in der Zerebrospinalflüssigkeit vor allem durch die tuberkulöse Meningitis (Tafel XVI, Fig. 4 u. 7). Der Druck ist sehr stark erhöht; die Flüssigkeit erscheint bei intensiven Prozessen milchig-gelblich getrübt. Der Eiweißgehalt beträgt nach Lichtheim bis zu 0,16 Proz. Das Fibrin gerinnt nach der Entnahme in der Regel in einem Netz, in dem dann die Tuberkelbazillen nachweisbar sind. Die Zellelemente bestehen der Hauptsache nach aus Lymphozyten; es kann sich aber dieser Lymphozytose ein mehr oder weniger starker Gehalt von Leukozyten beimischen, so daß in manchen Fällen eine Leukozytose das Feld beherrscht. Die Zahl der Zellen ist in schwereren Fällen eine sehr große; die Zellelemente liegen dicht gedrängt neben- und übereinander, so daß eine Zählung nach der üblichen Methode illusorisch wird. Bei genauerer Betrachtung der Zellformen finden wir neben den Lymphozyten und Leukozyten eine große Mannigfaltigkeit (Tafel XVI, Fig. 4) von Zellen, wie sie uns sonst nur noch bei der Paralyse und luischen Meningomyelitis entgegentritt. Wir sehen geschwänzte Formen, Gitterzellen in geringer Zahl, ferner Fibroplasten und denen ähnliche Zellen, schließlich in großer Anzahl Makrophagen. Letztere sind in so großer Anzahl bei keinem anderen Prozeß zu finden, ausgenommen vielleicht die Meningitis epidemica, über die mir Erfahrungen in bezug auf Zellformen fehlen. Bei einem Falle von

finalem Delir bei Tuberkulose fand ich keine Veränderung der Zellmenge und der Zellformen.

Bei der **Meningitis epidemica** ist neben Druckerhöhung und vermehrtem Eiweißgehalt eine Leukozytose vorherrschend. Nach zuweisen sind, meist eingeschlossen in die Leukozyten, die Kokken, der Meningococcus intracellularis Weichselbaum.

Die **Meningitis purulenta** welche besonders häufig nach Otitis media und Verletzungen zur Beobachtung kommt, zeigt eine Leukozytose erheblicher Art. Über die Zellformen im Näheren ist nichts bekannt. Die **seröse Meningitis**, die ich hier anführen will, obwohl ihre Ätiologie unbekannt ist, verläuft nach Oppehheim und anderen Autoren mit starker Druckerhöhung; es wurde durch Ablassen von Zerebrospinalflüssigkeit therapeutisch einzuwirken versucht, ähnlich wie Hydrozephalus; bei letzterem ohne Erfolg. Krönig behauptet, es komme bei dieser Erkrankung zu einer Lymphozytose.

C. Stoffwechselerkrankungen.

Bei **Diabetes mellitus** findet sich nach Launois und Boulud entsprechend dem Zuckergehalt des Urins eine Vermehrung des Zuckers von 1,22—1,65 Promille.

Die **Nephritis** (Brightsche Krankheit) geht mit einer Erhöhung des Harnstoffgehalts in der Zerebrospinalflüssigkeit von 3,73 bis 4,48 Promille einher, wie die Untersuchungen von Widal und Froin ergeben haben. Bei Urämie ist der Harnstoffgehalt des Liquors ein sehr hoher, ferner auch der Gehalt von Phosphorsäure; nach Apelt und Schumm beträgt derselbe 0,0091 Proz. Pierre Marie empfahl die Punktion bei Urämie, wenn starke Kopfschmerzen vorhanden sind, dieselben werden nach der Punktion geringer; wenn Krampferscheinungen vorhanden sind, ist durch die Punktion kein Erfolg zu erwarten. Bei der Eklampsie hat Lockemann in der Zerebrospinalflüssigkeit Fleischmilchsäure nachgewiesen.

D. Erkrankungen des Zentralnervensystems.

(Ausschließlich Syphilis und Metasyphilis).

Die funktionellen Psychosen und Nervenkrankheiten wie Neurasthenie, Hysterie, manisch-depressives Irresein gehen nicht mit Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit einher.

Bei **Dementia praecox** (Katatonie) und **seniler Demenz** ist es bisher nicht gelungen, gesetzmäßige Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit und deren Zellbestandteile nachzuweisen; ebensowenig bei chronischem Alkoholismus und dessen Folgezuständen, der Alkoholdemenz, Korssakowschen Psychose, dem Delirium tremens, Alkoholwahnsinn.

Die **Epilepsie** ist vielfach untersucht worden. Es wurde davon gesprochen, daß bei dieser Erkrankung der Druck erhöht sei. Nach meiner Meinung und Erfahrung ist bei Epilepsie der Druck nur dann erhöht, wenn ein Krampf- oder Erregungszustand vorliegt, der durch die veränderte Atmung und Körperstellung den erhöhten Druck bewirkt. Cholin ist bei Epilepsie in der Zerebrospinalflüssigkeit besonders von Donath festgestellt worden*). Zellvermehrung kommt bei Epilepsie nach der Zusammenstellung von Nonne und Apelt in 15 Proz. der Fälle vor; nach meinem Material ist eine Zellvermehrung bei Epilepsie nicht vorhanden. Auch die sog. Spätepilepsie, die eine nahe Verwandtschaft zu der Arteriosklerose hat, zeigt im allgemeinen keine Zellvermehrung. Die Zellen zeigen vollkommen normalen Befund.

Ein Fall von beginnender **Huntingtonscher Chorea** zeigte weder Zellvermehrung noch abnorme Zellformen.

Bei einigen Fällen von **Idiotie**, deren einer mit hochgradigem Hydrocephalus internus verbunden war, war keine Zellvermehrung vorhanden. Unter den Zellformen, die im übrigen normale Verhältnisse zeigten, fielen einige sehr große Zellelemente auf, die wahrscheinlich den Fibroblasten angehören und die größten Zellen darstellen, die ich je in der Zerebrospinalflüssigkeit zu Gesicht bekommen habe. (Tafel XVI, Fig. 7*a*.) Zu beachten sind die Fälle von Idiotie, die die Symptome einer angeborenen Syphilis tragen. Ich konnte einen solchen Fall beobachten, der eine sehr bedeutende Zellvermehrung und einen hohen Eiweißbestand der Zerebrospinalflüssigkeit zeigte.

Arteriosklerose.

(Tafel XVI, Fig. 8, 10).

Das Verhalten der Zerebrospinalflüssigkeit bei der Arteriosklerose ist durchaus unklar. Von chemischen und physikalischen

*) Kaufmann bestreitet, daß Cholin in irgend erheblichen Mengen bei Epilepsie in der Lumbalflüssigkeit vorkommt. Der Gehalt an Phosphorsäure beträgt nach Apelt und Schumm 0,016—0,0039 Proz.

Untersuchungen derselben bei dieser Erkrankungsform ist mir nichts bekannt. Schon klinisch ist die Diagnose schwierig, da ja, wie allgemein bekannt ist, die meßbare periphere Arteriosklerose durchaus nicht ohne weiteres auf eine Arteriosklerose des Gehirns schließen läßt. Klinisch oft unentwirrbare Schwierigkeiten verursachen die Fälle, die bei den Symptomen einer Arteriosklerose des Gehirns mit spätepileptischen Anfällen einhergehen; wir sind in der letzten Zeit geneigt, die Spätepilepsie mit der Arteriosklerose in näheren Zusammenhang zu bringen. Noch größer werden die Schwierigkeiten, wenn wir bei einem Arteriosklerotiker eine Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit entdecken. Auch bei einzelnen Fällen von Spätepilepsie, bei denen ein alkoholischer Ursprung der epileptischen Erscheinungen auszuschließen ist, hat sich eine Vermehrung der Zellen vorgefunden; klinisch war in diesen Fällen eine Arteriosklerose entweder somatisch oder psychisch feststellbar. Handelt es sich um eine Apoplexie oder Erweichung im Gehirn, so finden wir in manchen Fällen ebenfalls eine Zellvermehrung im Liquor, die eine sehr erhebliche Höhe erreichen kann. Zu bemerken ist, daß in einer recht großen Anzahl von Fällen von schwerer Arteriosklerose eine Eiweißvermehrung vorhanden ist. In den genannten Fällen sind wir nach meiner Ansicht zurzeit nicht imstande, aus der Zahl oder Art der Zellen mit Sicherheit zu bestimmen, handelt es sich hier um eine meningitische Reizerscheinung luischer Art oder vielleicht um eine meningitische Reizung, die durch die Nachbarschaft des apoplektischen bzw. Erweichungs-Herdes verursacht ist. Ich habe ein Material von 19 Fällen von Apoplexie. Von diesen weisen acht eine Zellvermehrung auf. Ich muß allerdings erwähnen, daß ich vorzugsweise solche Fälle zur Punktion bekommen habe, die irgend einen Anhaltspunkt für die Wahrscheinlichkeit einer früheren syphilitischen Infektion geboten haben. Sieben von den Fällen haben eine mäßig starke Zellvermehrung bis zu 20 Zellen im Kubikmillimeter. Zwei Fälle haben eine sehr erhebliche Zellvermehrung von über 200 Zellen im Kubikmillimeter. Drei Fälle zeigen Grenzbefund, sieben Fälle keine Zellvermehrung. Von den Fällen mit Zellvermehrung war bei drei Kranken luische Infektion sichergestellt; bei zwei eine solche wahrscheinlich. Bei den Fällen mit Grenzbefund war ein Fall mit sicherer Lues. Unter den Fällen ohne Zellvermehrung war einer mit sicherer Lues und lichtstarren Pupillen, einer, bei

dem luische Infektion wahrscheinlich war. Eine schematische Zusammenstellung der Fälle folgt p. 273.

Es fragt sich nun, sind wir im Rechte, zu behaupten, daß die Fälle mit Zellvermehrung eine Arteriosklerose auf luischer Basis haben, die ohne Zellvermehrung aber nicht? Ich glaube, daß wir diese Frage zurzeit nicht beantworten können. Ich habe unter den sieben Fällen mit Zellvermehrung zwei, bei denen die Zellzahl eine sehr erhebliche war. In diesen beiden Fällen von Apoplexie wich die Art der Zellen sehr erheblich ab von der Erfahrung, die wir bei der Zellvermehrung bei Luischen machen. Es fanden sich in beiden Fällen eine sehr große Menge von Zellen, die eine dem Typus der gewöhnlichen Lymphozyten nicht entsprechende Form zeigten. So ergab der eine Fall neben zehn kleinen Lymphozyten und drei großen Lymphozyten 587 geschwänzte Zellelemente, die außerdem durch ihre Größe auffielen. Bei dem zweiten Falle konnte ich ähnliche Verhältnisse finden; außerdem wies dieser in der Zählkammer eine große Menge von gelbbraunen Kristallen auf, die teils frei im Liquor schwammen, teils in die Zellen eingelagert waren. Das Präpararat in der Unna-Pappenheimschen Färbung läßt eine sehr große Anzahl von vakuolisierten Zellen mittlerer Größe ersehen, die in sich braungelbe Einlagerungen bergen. In beiden Fällen war der apoplektische Anfall der Punktion einige Tage vorangegangen. Mit welchen Abfallsprodukten wir es bei den eingelagerten Substanzen zu tun haben, wage ich nicht zu entscheiden; jedenfalls ist sicher, daß wir in dem letzten Falle und sehr wahrscheinlich auch in dem anderen erwähnten Falle, es mit den direkten Folgen einer Apoplexie zu tun haben. In beiden Fällen war ein Durchbruch des Blutes in den Subarachoidalraum nicht erfolgt; es hätten sich sonst, wie ich später bei den Hämorrhagien zeigen werde, andere Zellarten finden müssen. Bei dem einen Falle erwies die Sektion einen etwa haselnußgroßen apoplektischen Herd im linken Stirnhirn nahe der Peripherie. Wir müssen annehmen, daß die Abfallsprodukte des Herdes durch die Meningen in den Liquor mittels der eigenartigen Zellen gebracht werden. Ich glaube, wir haben auch in solchen Fällen ein Recht, von einer meningitischen Reizung zu sprechen.

Wenn nun in diesen beiden Fällen die Zellvermehrung mit einer luischen meningitischen Reizung nichts gemein hatte, wie sind dann in den anderen Fällen von Arteriosklerose mit Zellvermehrung die Verhältnisse gelagert? Hier sind wir zurzeit nicht imstande, Schlüsse

zu ziehen; sowohl die Fälle mit als die ohne Zellvermehrung zeigen in der Art der Zellen und in deren gegenseitigen Zahlenverhältnissen Eigenschaften, wie wir sie bei den Folgen einer Syphilis zu sehen gewohnt sind bzw. wie wir sie bei Normalen finden. Immerhin ist zu erwähnen, daß bei einer Anzahl von Fällen von Arteriosklerose mit oder ohne apoplektische Insulte, aber ohne Zellvermehrung, sich in geringer Zahl Formen finden, die ähnlich den oben geschilderten Zelleinschlüsse bergen. Ob wir daraus mit Sicherheit einen Zusammenhang mit arteriosklerotischen anatomischen Veränderungen konstatieren dürfen, wage ich nicht zu entscheiden. Jedenfalls ist bei weiteren Untersuchungen darauf besonders zu achten. Neuerdings haben H. Cotton und J. B. Ayer „Körnchenzellen" bei Arteriosklerotikern beschrieben; dieselben haben nach diesen Autoren als Art der Phagozyten zu gelten, die mit Fettropfen oder Fettpigment gefüllt sind. Ich glaube soviel sagen zu dürfen, daß wir in der Auslegung einer Zellvermehrung bei Arteriosklerotischen außerordentlich vorsichtig sein müssen. Sollte die Wassermann-Plautsche Reaktion sich in allen Fällen als zuverlässig herausstellen, so werden wir in ihr bei Beurteilung dieser Fälle eine wesentliche Stütze erhalten.

Zahl der Fälle	Zahl	sicher	Lues wahrscheinlich	nicht	reflekt. Pupillenstarre
I. Fälle mit Zellvermehrung:					
a) Zellvermehrung über 200	2		1	1	1
b) Zellvermehrung von 10—20	7	2	1	4	1
II. Fälle mit Grenzbefund . .	3	1		2	
III. Fälle ohne Zellvermehrung .	7	1	1*	5	1*
	19	4	3	12	3

* Der nämliche Fall.

Bei einer größeren Anzahl von Fällen von Arteriosklerose, bei denen apoplektische Zufälle geringerer Art mit Resten halbseitiger Lähmung vorhanden waren, gestalteten sich die Verhältnisse in bezug auf Zellvermehrung ähnlich. Auch bei diesen beruht die Möglichkeit einer syphilitischen Arteriosklerose meist auf der schwachen Basis einer Zellvermehrung in der Zerebrospinalflüssigkeit. Die anatomische

Untersuchung einer Anzahl von Fällen stellte eine Endarteriitis fest, zum Teil wurden auch meningitische Infiltrationen mehr oder minder ausgedehnter Art konstatiert. Die Anatomen sind noch nicht in der Lage, mit Sicherheit eine luische Arteriosklerose von der gewöhnlichen zu unterscheiden. Ein Fall von Epilepsia tarda mit Arteriosklerose zeigte bei Eiweißvermehrung keine Zellvermehrung. Zu erwähnen ist noch ein Fall, bei dem die anatomische Untersuchung (Alzheimer) eine Endarteriitis der kleinen Hirnarterien feststellen konnte. Alzheimer glaubt, diesen Fall der Hirnlues zuzählen zu können. Eine Zellvermehrung im Liquor fand sich nicht.

Ähnlich wie bei der Apoplexie sind die Verhältnisse bei der Encephalomalacie; verschiedene Autoren haben eine Zellvermehrung bei diesem Prozesse beschrieben. In einem Falle konnte ich eine sehr bedeutende Vermehrung der Zellen konstatieren; meist waren es atypische geschwänzte Formen. Über Einzelheiten der Zellformen kann ich bis jetzt nicht berichten.

Ein anatomisch untersuchter Fall von **atrophischer Sklerose** des Gehirns ergab bei der ersten Punktion eine geringe Vermehrung der Zellelemente mit starkem Eiweißgehalt. Bei einer zweiten Punktion war der Zellgehalt wie die Eiweißmenge normal trotz Fortschreiten des Hirnprozesses.

Nonne und Apelt beschrieben einen Fall von **Sinusthrombose** bei Chlorose. Der Druck der Zerebrospinalflüssigkeit betrug erst 400, nach dem Ablassen von 30 ccm Flüssigkeit 130 mm Wasser. Die Flüssigkeit war klar und hell. Die Phase I ergab Opaleszenz, die Eiweißmenge betrug $2^1/_2$ Promille. Bei einer späteren Punktion war der Druck geringer, bei Phase I eine Spur Opaleszenz, der Eiweißgehalt betrug 0,2 Promille. Der Zellgehalt war reichlich (50 Elemente im Gesichtsfeld).

Einige Fälle von sog. **Angstpsychose**, die schon im klinischen Bild eine besondere Krankheitsform darstellen und anatomisch diffuse Hirnrindenveränderungen zeigen, weisen eine Zellvermehrung im Liquor nicht auf.

Bei einem Falle von **Landryscher Paralyse** mit schnell fortschreitendem Prozesse und letalem Ausgange fand sich keine Vermehrung der Zellelemente.

Bei den Fällen von **Schädeltraumen** ist von verschiedenen Autoren in manchen Fällen eine Vermehrung der Zellelemente kon-

statiert worden. Es ist notwendig, hier zu unterscheiden, welcher Art die Schädelverletzung ist, ferner ob die Zellvermehrung, mit der wir es in manchen Fällen zu tun haben, eine Folge einer Blutung in den Hirnhäuten ist oder nicht. In vielen Fällen wird die Lumbalpunktion von erheblicher Wichtigkeit sein bei Beurteilung des Falles in klinischer und forensischer Beziehung. Von den drei Fällen, die ich untersuchen konnte, hatten zwei einen Grenzbefund. Der eine Fall betraf einen Kranken, der drei Monate vor der Punktion einen Schädelbasisbruch erlitten hatte; als wesentlichste Folgeerscheinung des Traumas waren aphasische Störungen zurückgeblieben. Es fanden sich sieben Zellemente in dem Kubikmillimeter der Zerebrospinalflüssigkeit. Der zweite Kranke war 6 Wochen vor der Punktion aus einer Droschke gefallen; eine Fraktur des Schädels war nicht zu konstatieren, doch blieben auch hier längere Zeit aphasische und apraktische Störungen bestehen, neben einer großen Ermüdbarkeit und Unklarheit. Die Untersuchung des Liquors ergab acht zellige Elemente im Kubikmillimeter. Besondere Formen fanden sich nicht. Immerhin ist die Wahrscheinlichkeit am nächsten liegend, daß es sich um eine Blutung gehandelt hat, deren Reste sich in dem Grenzwerte des Zellgehaltes kundgaben. Eine Lues war in keinem der Fälle vorhergegangen.

Haemorrhagia subarachnoidealis.

Mit dem Befunde bei Hämorrhagien im Zusammenhang mit dem Subarachnoidealraum haben sich französische Autoren in ausgiebiger und eingehendster Weise beschäftigt. Unter den Autoren ist besonders Sabrazès und Muralez zu erwähnen, die bei einem Falle von Ventrikelblutung im Großhirn blutfarbstoffhaltige Zellformen in der Zerebrospinalflüssigkeit fanden. Hérault weist darauf hin, daß nur eine Blutung zwischen Schädeldach und Dura negativen Zellbefund ergeben wird; alle anderen Formen lassen eine Zellvermehrung mit Wahrscheinlichkeit finden. Chmielewska schreibt: „Le pouvoir hémolytique du liquide céphalo-rachidien subit des modifications importantes à connaître. Elles sont parfois nécessaires pour la distinction de l'origine accidentelle (opératoire) ou intraarachnoïdienne du sang mêlé au liquide. La réaction méningée provoquée par l'hémorragie se révèle de plus par les cellules que contient le liquide céphalo-rachidien: les polynucléaires prédominent au début, puis les lymphocytes angmentent ensuite et leur accroissement est d'un prognostic

favorable.“ Am ausführlichsten befaßte sich Froin mit der Frage der Subarachnoidealblutungen und dem hämolytischen Mechanismus. Nach ihm ergibt das extradurale Hämatom keinen Zellbefund in dem Liquor. Froin unterscheidet zwei Formen von Blutungen; Blutungen, die direkt durch einen Riß in der Gehirnrinde und der Pia subarachnoideal werden, und solche, bei denen sich das Blut in die Ventrikel und von da aus in den Subarachnoidealraum ergießt. Unter seinem reichlichen Material befindet sich kein Fall von subarachnoidealer Blutung ohne pathologischen Zellbefund. Die Flüssigkeit zeigt nie Fibringerinnsel. Die allmähliche Resorption des Blutes erfolgt in zwei Stufen; erst eine beträchtliche Abnahme der roten Blutkörperchen

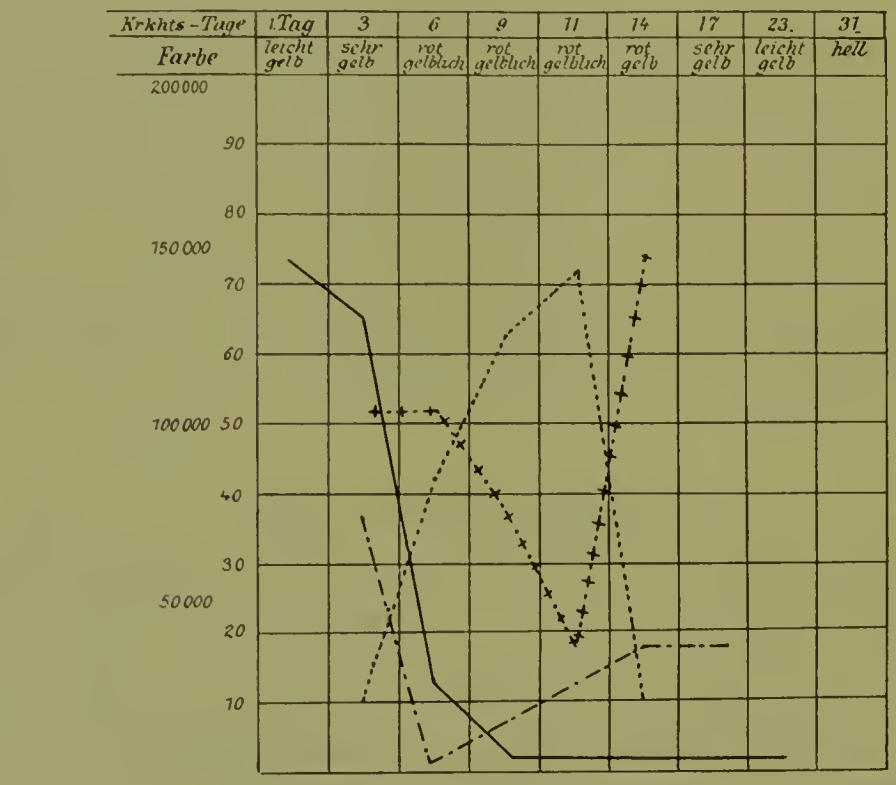


Fig. 5 (nach Froin).

4—7 Tage nach der Blutung; dann ein sehr langsames Verschwinden des Restblutfarbstoffes. Die Vorgänge der Resorption zeigt am besten nachfolgende Kurve (Fig. 5), die der Arbeit von Froin entnommen ist; doch ist zu erwähnen, daß mancherlei Variationen in dem Prozesse vorkommen, aus denen Froin prognostische Schlüsse zieht.

An Zellformen unterscheidet Froin: 1. endotheliale Zellen, die in Makrophagen umgewandelt sind; diese nehmen sowohl rote Blutkörperchen als auch Blutpigment in sich auf;

2. Lymphozyten;

3. neutrophile Leukozyten und große einkernige Elemente, welche aus dem Blute stammen und die Trennung des Hämoglobins vom Stroma besorgen;

4. eosinophile Leukozyten, die erscheinen, wenn die Blutung sehr stark und die Hämolyse sehr kräftig ist.

Meine Erfahrungen beziehen sich, abgesehen von Apoplexien, auf extradurale Blutungen, bei denen ich nie Zellvermehrung fand.

Bei **Herpes Zoster** wurde von französischen und später von deutschen Autoren Zellvermehrung gefunden. Fuchs und Rosenthal stellten 11 Fälle von Herpes Zoster aus der Literatur zusammen, bei denen sich in sieben Fällen Zellvermehrung ergab. Ich verfüge über zwei Fälle, die ausgesprochene Zellvermehrung von 50—60 Zellen im Kubikmillimeter zeigten. Es zeigt sich in diesen Fällen, daß die großen Elemente (große gelapptkernige Lymphozyten) unverhältnismäßig stark beteiligt sind, so daß sie fast die Hälfte der normalen Lymphozyten an Zahl erreichen; außerdem finden sich viele geschwänzte Elemente. Grenet fand bei Herpes im Bereich des ersten Trigeminusastes eine Zellvermehrung.

In 4 Fällen von **Purpura exanthematica** fand Grenet ausnahmslos eine mehr oder minder beträchtliche Lymphozytose.

Bei **Paralysis agitans, progressiver Muskelatrophie** und **Myelitis transversa** fand Grünbaum in wenigen untersuchten Fällen Cholin. Henkel fand bei Myelitis starke Eiweißvermehrung bei relativ geringer Zellzahl. Bei diesen Erkrankungen, soweit sie nicht, wie in manchen Fällen die Myelitis transversa, auf luischer Basis beruhen, ist keine Zellvermehrung vorhanden; ebenso fehlt dieselbe bei Syringomyelie, Bulbärparalyse und spastischer Spinalparalyse.

Multiple Sklerose ergab in drei von Grünbaum untersuchten Fällen einen Befund an Cholin. Über Eiweißbefund bei multipler Sklerose ist kein übereinstimmendes Resultat vorhanden. Was den Zellbefund anbetrifft, so ist von Nonne und Apelt in 24 Proz. der Fälle eine geringe Zellvermehrung konstatiert worden; Henkel fand bei vier von neun Fällen Vermehrung der Zellelemente. Ich habe drei Fälle von multipler Sklerose untersucht, die sämtlich keine Zellvermehrung zeigen. Die Zellformen bedürfen noch einer genaueren Erforschung.

Cysticercus cellulosae ist von HARTMANN in der Zerebrospinalflüssigkeit entdeckt worden. Er erschien im Punktat als ein gallertartiger Klumpen.

Bei **Karzinose** und **Sarkomatose** der Meningen ist von verschiedenen Autoren ein Fibrinnetz gefunden worden. DUFOUR konstatierte bei einem Fall von diffuser sarkomatöser Meningitis mit Übergreifen auf das Rückenmark und die Wurzeln eine Vermehrung der Zellelemente; es fanden sich viele Lymphozyten, spärliche Erythrozyten und einige Makrozyten. Außerdem sind des öfteren Geschwulstteilchen in der Zerebrospinalflüssigkeit konstatiert worden.

Tumor cerebri.

Tumor cerebri und **medullae spinalis** hat Anlaß zu vielseitigen Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit gegeben. Was die Resultate der physikalischen Untersuchung betrifft, so ist bei Tumor des öfteren eine sehr erhebliche Druckerhöhung zu konstatieren. Auf die Gefahren, die mit dieser Messung verbunden sind, habe ich oben schon hingewiesen. In chemischer Beziehung ist von DONATH Phosphorsäure in einer Menge von 0,177 Promille nachgewiesen worden; ferner fand man hier und da eine Eiweißvermehrung. Was die Vermehrung der Zellelemente betrifft, so ist es wahrscheinlich, daß nur solche Neubildungen einen wesentlichen Einfluß ausüben, die in der Nachbarschaft der Hirnrinde durch Druck oder weitergreifende entzündliche Vorgänge einen Reiz auf die weichen Hirnhäute ausüben. HENKEL fand in 11 Fällen von Tumor regelmäßig eine Zellvermehrung, während NONNE und APELT angaben, daß sich bei 65 Proz. der Fälle eine solche findet. Ich konnte bei fünf Fällen von Hirntumoren die Zerebrospinalflüssigkeit untersuchen. In einem Falle war keine Zellvermehrung vorhanden; in drei Fällen Grenzbefund, der sich bei einer Kranken nach einigen Tagen in eine beträchtliche Vermehrung der Zellen umwandelte; in einem Falle war der Befund ein sehr reichlicher (99 Zellen im Kubikmillimeter). Bei dem letzten Falle handelte es sich wahrscheinlich um ein Gumma; die Erscheinungen gingen unter einer antiluischen Kur sehr rasch zurück. Bei zwei Fällen mit Grenzbefund handelte es sich nach dem Sektionsbefund um Gliom, bzw. Gliosarkom; beide Tumoren waren der Peripherie benachbart, ohne dieselbe direkt in Mitleidenschaft zu ziehen. Luische Infektion war bei beiden Fällen auszuschließen. In dem Falle mit rasch einsetzen-

der Zellvermehrung fanden sich sehr viele geschwänzte Elemente. Weitere zytologische Befunde waren in diesem Falle nicht zu erheben.

Der **Hirnabszeß** bewirkt ähnliche Veränderungen der Zerebrospinalflüssigkeit wie ein Tumor. Bei einer Lage, die ihn mit dem Subarachnoidealraum in Verbindung setzt, findet sich Zellvermehrung im Liquor. So konnte ich bei einem Falle von Abszeß des linken Schläfenlappens nach Eiterung in der Augenhöhle, der später in den Subarachnoidealraum durchbrach, eine reichliche Zellvermehrung aus Leukozyten mit einer geringeren Zahl von Lymphozyten gemischt wahrnehmen. Bei einem anderen Fall, bei welchem der Abszeß ebenfalls im linken Schläfenlappen saß und von einer Mittelohreiterung ausging, bestand die Mehrzahl der Zellen aus Lymphozyten. Der Abszeß war ebenfalls nicht durchgebrochen. Interessant war ein Befund, den ich bei einem Abszeß am rechten Os frontale machen konnte. Es fanden sich 413 Lymphozyten im Kubikmillimeter der Zerebrospinalflüssigkeit als Ausdruck starker meningealer Reizung. Nach 11 Tagen fand sich die Zahl der Lymphozyten erheblich vermindert auf 77. Der Abszeß kam zum Durchbruch und die Folge war eine gewaltige Überschwemmung der Zerebrospinalflüssigkeit mit Leukozyten.

E. Anhang.

Anzufügen ist ein Fall, der die Folgen einer **Lumbalanästhesie** zeigt. Wegen Myomoperation war eine Tropokokaineinspritzung in den Subarachnoidealraum gemacht worden. Nach zwei Tagen stellte sich Bewußtseinstrübung mit Erregungszuständen ein; dann traten deutliche meningitische Symptome ein; die Punktion ergab eine Vermehrung der Zellelemente von 29; interessant erschien der Zellbefund, als wir es hier mit sehr vielen geschwänzten Lymphozyten zu tun hatten, neben einer Anzahl von normalen und großen lymphozytären Elementen, die auch vermehrt waren. Dieser Fall, bei dem die meningitische Reizung ganz frisch war (13 Tage), zeigt mit großer Wahrscheinlichkeit, daß die geschwänzten Elemente auf einen akuten Prozeß hinweisen. Die Patientin genas ohne zurückbleibende Störungen.

Schlußsätze.

Die physikalische Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit hat durch die Bestimmung der Druckhöhe eine erhebliche Wichtigkeit gewonnen.

Die chemische Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit leistet durch die Bestimmung des Eiweißgehaltes große Dienste. Das Verhältnis des Eiweißgehaltes zu dem Zellgehalt erscheint von Bedeutung.

Die Globulinbestimmung (Phase I) bedarf der systematischen Durchforschung.

Es ist wahrscheinlich, daß fortgesetzte chemische Untersuchungen über Zerfallsstoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit diagnostisch wertvolle Resultate ergeben werden.

Die zytologische Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit hat uns durch neuere Methoden mit bestimmten Zelltypen bekannt gemacht. Die Zahlenverhältnisse der Zellen erscheinen durch ausgedehnte Versuchsreihen in einer großen Anzahl von Erkrankungen bekannt. Bei einer Reihe von Krankheiten sind noch Untersuchungen anzustellen.

Differentialdiagnostisch hat die Unterscheidung der Zellelemente Resultate gezeitigt, die nicht genügend einheitlich erscheinen, um daraus gegenwärtig weitgehende Schlüsse ziehen zu können; immerhin haben sich eine Anzahl bestimmter diagnostischer Gesichtspunkte ergeben. Die Abbauprodukte, die bei verschiedenen Krankheitsprozessen die Zellen in sich bergen, sind mikrochemisch weiter zu untersuchen. Es ist zu erhoffen, daß hierdurch wertvolle Aufschlüsse gewonnen werden können.

Für die Weiterentwicklung der Zytologie ist es notwendig, die Zellen der Zerebrospinalflüssigkeit mit denen der Meningen zu vergleichen; auf die Genese der Zellen ist das Hauptgewicht zu legen. Experimentelle Untersuchungen am Tier werden diese Studien erleichtern und unterstützen.

Bakteriologisch-biologische Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit müssen im Zusammenhange mit den angeführten Methoden durchgeführt werden. Erst die Vielseitigkeit der Untersuchungen wird uns eine befriedigende Zahl von Momenten gewähren, die den praktischen Wert der Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit für die Diagnose beweisen.

Therapeutisch erscheint die Feststellung der Einwirkung des Quecksilbers auf die Zellproduktion bei Lues cerebrospinalis von erheblicher Bedeutung.

Literatur.

1) Abadie, La ponction lombaire. Journal de médecine de Bordeaux, 21 juillet 1902.
2) Ders., Résultats de l'examen cytologique de quelques liquides céphalo-rachidiens. Réunion de la Société biolog. de Bordeaux, juillet 1902.
3) Abraham u. Ziegenhagen, Über zytodiagnostische Untersuchungen bei Dementia paralytica. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1904.
4) Achard, L'examen du liquide céphalo-rachidien. Leçon recueillie par M. Loeper. Gaz. hebd. de méd. et de chir., juillet 1901, Nr. 58.
5) Achard et Grenet, Absence de lymphocytose arachnoïdienne au cours de la paralysie générale. Revue neurolog., mars 1903.
6) Alzheimer, Einige Methoden zur Fixierung der zelligen Elemente der Zerebrospinalflüssigkeit. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1907, Nr. 239.
7) Apelt, Die Bedeutung zytologischer Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit für die Neurologie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. XX, Erg.-Heft.
8) Apelt u. Schumm, Untersuchungen über Phosphorsäuregehalt der Spinalflüssigkeit. Archiv f. Psychiatr. 1908, Bd. XLIV, H. 2.
9) Ardin-Delteil, Le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Revue neurologique, décembre 1903.
10) Ardin-Delteil et Monfroin, Note sur la toxicité du liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Bulletin de la Société de biologie, novembre 1903.
11) Armand-Delille et Camus, Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien dans le tabes. Revue neurolog., février 1903.
12) Aviraget et Detot, Méningite hémorragique sub-aigue avec hydrocéphalie. Bull. Méd., janvier 1904.
13) Babinsky, Lymphocytose positive dans 7 cas de paralysie générale. Revue neurolog., mars 1903.
14) Ders., Méningite hémorragique fibrineuse. Paraphyse spasmodique. Ponctions lombaires. Traitement mercuriel. Guérison. Société méd. des hôp., octobre 1903.
15) Babinsky et Nageotte, Contribution à l'étude du cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les affections nerveuses. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, mai 1901.

16) Balogh, Beiträge zur Bestimmung des zytodiagnostischen Wertes des Liquor cerebrospinalis. Orvosi Hetilap 1904, Nr. 8.
17) Bard, Procédé clinique de détermination de l'isotonicité du liquide céphalo-rachidien. Bull. méd., janvier 1901.
18) Ders., Des variations pathologiques du pouvoir hémolytique du liquide céphalo-rachidien. Sémaine Médicale, janvier 1903.
19) Ders., Le liquide céphalo-rachidien hémorragique. Soc. de biol., février 1901.
20) Ders., Résultats cliniques de l'appréciation de la tonicité du liquide céphalo-rachidien par son action sur les globules rouges du porteur. Soc. de biolog., février 1901.
21) Ders., Des colorations du liquide céphalo-rachidien d'origine hémorragique. Sém. Méd., octobre 1903.
22) Ders., De la colorations biliaire du liquide céphalo-rachidien d'origine hémorragiques. Soc. de biol., novembre 1903.
23) Béletre, La ponction lombaire chez les syphilitiques. Thèse de Paris 1902.
24) Belin et Bauer, Caractères particuliers du liquide céphalo-rachidien chez un paralitique général. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, janvier 1903.
25) Bellisari, La toxicité du liquide céphalo-rachidien. Revista medica 1899.
26) Bencer, Hémorragie méningée sous-arachnoïdienne par lésion du tronc basilaire. Ponction lombaire. Liquide céphalo-rachidien sanguinolent. Arch. génér. de méd. 1903.
27) Bernasconi, Sur la valeur diagnostique ét thérapeutique de la ponction lombaire dans les fractures du crâne et du rachis. Thèse de Lyon 1902.
28) Bernheim u. Moser, Über die Bedeutung der Lumbalpunktion. Wiener klin. Wochenschr. 1897.
29) Blumenthal, Die Zerebrospinalflüssigkeit. Asher-Spiro, Ergebnisse der Physiologie 1902, p. 285.
30) Boutier, Sur la valeur de la ponction lombaire dans le prognostic et la traitement des fractures de la base du crâne. Thèse de Paris 1907.
31) Breton, Cytodiagnostic. Gaz. des Hôp., avril 1901.
32) Brion, Über Zytodiagnostik. Zentralbl. f. allg. Pathologie u. pathol. Anatomie 1903, Nr. 15.
33) Bruneau, De la valeur de la ponction lombaire pour le diagnostic de l'hémorragie méningée. Marseille Médic., avril 1902.
34) Buck, La ponction lombaire. Journ. de Neurol. 1905, p. 341.
35) Bull, Lumbalpunktion. Norsk Magazin for Liege videnskaben 1896.
36) Cappelletti, L'efflusso de liquido cerebro-spinale dalla fistola cefalo-rachidiano. Atti Sell' Acc. di Ferrara 1900, fasc. I et II.
37) Cavazanni, Fisiologia del liquido cerebro-spinale. Ferrara 1901.

38) Cavazanni, Revista storico-critica degli studi fisiologici sul liquido cerebro-spinale. Rev. speriment. di frenatria 1901, t. XXVII.
39) Cervesato, Dei caratteri chimici de liquido idrocefalico. Padova 1896.
40) Cestan et Ravaut, Coagulation en masse et xantochromie du liquide céphalo-rachidien. Gazette des Hôp., septembre 1904.
41) Chauffard et Froin, Du diagnostic différentiel de l'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne et de la méningite cérébro-spinale. Société Médicale des Hôp., octobre 1903.
42) Dies., Pachyméningite hémorragique avec chromo-diagnostic. Société Médicale des Hôp., mars 1903.
43) Chauffard, Froin et Boindin. Formes curables des hémorragies méningés sous-arachnoidiennes. Presse Médic., juin 1903.
44) Chauffard et Boindin, Un an de ponction lombaire dans un service hospitalier. Gaz. des Hôp., juin 1904.
45) Chmielewska, Le liquide céphalo-rachidien dans les hémorragies du névraxe. Thèse de Genève 1905.
46) Cimbal, Chemische, physikalische und morphologische Ergebnisse an 240 Spinalpunktionen und deren diagnostische und therapeutische Verwertung. Therapie der Gegenwart, Nov. 1906.
47) Clergier, La ponction lombaire chez les paralytiques généraux. Thèse de Paris 1905.
48) Comba, Sulla natura della sostanza reduttrice contenuta nel liquido cerebro-spinale. Clinica med. ital., Juli 1899.
49) Coriat, The chemical findings in the cerebrospinal fluid and central nervous system in various mental diseases. Americ. Journ. of Insanity, Vol. LX.
50) Cornell, The cerebro-spinal fluid in paresis; with especial reference to its citology. Americ. Journ. of Insanity 1907, Vol. LXIV.
51) Cotton and Ayer, The cytological study of the cerebro-spinal fluid by Alzheimers method, and its diagnostic value in psychiatry. Rev. of Neurology and Psychiatrie, April 1908.
52) Councilman, Mallory and Wright, Epidemic cerebro-spinal meningitis and its relations to others forms of meningitis. Boston 1898.
53) Crouzon, Les hémorragies secondaires de l'hémorragie cérébrale et la couleur sanglante du liquide céphalo-rachidien. Revue neurolog. 1903.
54) Curschmann, Hans, Über artifizielle Drucksteigerungen des Liquor cerebrospinalis als Hilfsmittel bei der Lumbalpunktion. Therapie der Gegenwart, Aug. 1907.
55) Czerno Schwarz u. Bronstein, Über Cytodiagnostik. Berl. klin. Wochenschr. 1903, Nr. 34 u. 35.
56) Dana, On cytodiagnosis in nervous diseases. With a description of the technique of cell diagnosis by Hastings. Med. Record. 1904, Vol. LXV, p. 120.

57) Déchy, Le signe d'Argyll-Robertson et la cytologie du liquide céphalo-rachidien. Thèse de Paris 1902.
58) Decoubaix, Lumbalpunktion in der Psychiatrie. Bull. de la Soc. de Méd. Ment. de Belgique 1905, Nr. 119.
59) Denigès et Sabrazès, Sur la valeur diagnostique de la ponction lombaire. Rev. de Méd. 1896, t. XVI.
60) Devaux, La ponction lombaire et le cytodiagnostic. Ref. Zentralblatt f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1903.
61) Dircksen, Étude sur la composition chimique et la concentration moléculaire du liquide céphalo-rachidien. Thèse de Paris 1901.
62) Donath, Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Zerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems. Hoppe-Seylers Zeitschr. für phys. Chemie 1903, Bd. XXXIX, H. 6.
63) Ders., Der Phosphorsäuregehalt der Zerebrospinalflüssigkeit bei verschiedenen, insbesondere Nerven-Krankheiten. Zeitschr. für phys. Chemie 1904, Bd. XLII, p. 141.
64) Dopter, Le liquide céphalo-rachidien dans le coup de chaleur. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, décembre 1903.
65) Duflos, La ponction lombaire en psychiatrie. Thèse de Paris 1901.
66) Dufour, Cytologie du liquide céphalo-rachidien dans un cas de méningite chronique alcoolique. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, octobre 1901.
67) Ders., Diffuse sarkomatöse Meningitis mit Übergreifen auf das Rückenmark und die Wurzeln. Positiver zytologischer Befund in der Zerebrospinalflüssigkeit. Soc. de neurol. de Paris 1904, t. I.
68) Dupré et Devaux, Cyto-diagnostic céphalo-rachidien dans les maladies mentales. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, juin 1901.
69) Dupré et Sébileau, Hémorragie cérébrale. Inondation ventriculaire. Hémocytose achromatique du liquide céphalo-rachidien. Rev. neurol. 1903.
70) Erb, Tabes dorsalis. Deutsche Klinik, Bd. XIV, Abt. 1.
71) Ders., Über die Diagnose und Frühdiagnose der syphilogenen Erkrankungen des zentralen Nervensystems. Deutsche Zeitschr. für Nervenheilk. 1907, Bd. XXXIII.
72) Faure Beaulieu, Hémorragie méningée contrôlée à l'autopsie. Pas d'hématies dans le liquide céphalo-rachidien. Soc. Neurol., séance du décembre 1904.
73) Fischer, Zur Frage der Zytodiagnose der progressiven Paralyse. Prager med. Wochenschr. 1904, p. 515.
74) Ders., Klinische und anatomische Beiträge zur Frage nach den Ursachen und der Bedeutung der zerebrospinalen Pleozytose (Zellvermehrung im Liquor cerebrospinalis). Jahrb. f. Psych., Bd. XXVII, p. 313.

75) Flatau, Über die Rückbildung der Stauungspapille bei Hirntumor. Münchener med. Wochenschr. 1905, Nr. 14.
76) Fleischmann, Ergebnisse der Lumbalpunktion. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk., Bd. X.
77) Fraenkel, J., Cytodiagnosis of nervous diseases. Lancet 1903.
78) Ders., Lymphocytosis of the cerebrospinal fluid. Med. Record 1904, Vol. LXV, p. 125.
79) Frenkel, H. S., Zur Zytodiagnose bei Tabes und progressiver Paralyse. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1904, Bd. XV, H. 5.
80) Froin, Inflammation méningée avec réaction chromatique fibrineuse et cellulaire du liquide céphalo-rachidien. Gaz. des Hôp., septembre 1903.
81) Ders., Le liquide céphalo-rachidien dans l'hémorragie cérébro-méningée. Gaz. des Hôp., novembre 1903.
82) Ders., Méningite fibrineuse compliquée d'hémorragie cérébro-méningée. Gaz. des Hôp., novembre 1903.
83) Ders., Mécanisme de l'hématolyse. Soc. de biol., novembre 1904.
84) Froin et Boidin, Phénomènes de localisation au cours des hémorragies méningées sous-arachnoïdiennes. Gaz. des Hôp., janv. 1904.
85) Fuchs u. Rosenthal, Physikalische, chemische, zytologische und anderweitige Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit. Wiener med. Presse 1904, Nr. 44—47.
86) Funke, Einige Ergebnisse der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis bei Luetischen. Arch. f. Dermat. u. Syphil. 1904, Bd. LXIX.
86a) Fürbringer, Zur Frage der ergebnislosen Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr. 1895, 21. Jahrg., Nr. 45.
87) Garnier, Recherche de la lipase dans le liquide céphalo-rachidien chez l'homme. Bull. de la Soc. de biol., 10 nov. 1903.
88) Gerhardt, Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1904, Bd. XIII.
89) Gilbert et Castaigne, Le liquide céphalo-rachidien dans la cholémie. Soc. de biolog., octobre 1900.
90) Grenet, Réactions nerveuses dans le purpura exanthématique. Gaz. des Hôp. 1904, Nr. 88.
91) Griffon, Étude cytologique du liquide céphalo-rachidien dans onze cas de zona. Bull. de la Soc. anat. de Paris, Nr. VI.
92) Grimbert et Coulaud, Fréquence du glucose dans le liquide céphalo-rachidien. Bull. de la Soc. de biol., février 1903.
93) Guegen, De la ponction lombaire dans les traumatismes du crâne et du rachis. Thèse de Paris 1902.
94) Guerbet, Sur la composition du liquide céphalo-rachidien. Journ. de pharm. et de chimie 1897, Tome X.
95) Guiard et Duflos, Contribution à l'étude du cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien dans la paralysie générale. Annal. méd. psychol., décembre 1902.

96) Guillain et Parant, Sur la présence d'albumines coagulables par la chaleur dans le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Rev. neurolog., avril 1903.
97) Gumprecht, Ein neuer Bestandteil der normalen Spinalflüssigkeit. Vortr. beim Kongr. f. innere Med. 1900; Ref. Münchener med. Wochenschr. 1900, p. 662.
98) Ders., Gefahren der Lumbalpunktion; plötzliche Todesfälle darnach. Deutsche med. Wochenschr. 1900, Nr. 24.
99) Halliburton, Biochemie der peripheren Nerven. Ergebnisse der Physiol. 1905, 4. Jahrg., 1. u. 3. Abt.
100) Hartmann, Cysticercosis cerebri (mit vorwiegender Beteiligung der Parietalhirnrinde), diagnostiziert durch Lumbalpunktion. Wien. klin. Wochenschr. 1902, Nr. 21.
101) Hauck, Über das Verhalten der Leukozyten im zweiten Stadium der Syphilis vor und nach Einleitung der Quecksilbertherapie. Habilit.-Schrift, Erlangen, 1905.
102) Henkel, Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit bei Geistes- und Nervenkrankheiten. Arch. f. Psych., Bd. XLII, Jan. 1907.
103) Henneberg, Über Verletzungen der Cauda equina durch die Lumbalpunktion. Arch. f. Psych. 1901, Bd. XXXIV.
104) Hérault, La ponction lombaire dans les hémorragies du Névraxe. Thèse de Paris 1905.
105) Hirschfeld, Neuere Arbeiten über die morphologischen Elemente der Zerebrospinalflüssigkeit und ihre diagnostische Bedeutung. Fortschritte der Med., Sept. 1902.
106) Hoffmann, F., Mitteilungen und Demonstration über experimentelle Syphilis, Spirochaete pallida und andere Spirochätenarten. Zentralbl. f. Bakteriologie, Bd. XXXVIII, p. 109.
107) Holm, Om lumbalpuncturen som diagnostik Hjoel pemidsel. Kjobenhavn 1897.
108) Jacoby, Lombarpuncture of the subarachnois space. New York med. Journ., Dez. 1895.
109) Jaksch, Klinische Diagnostik innerer Krankheiten, 5. Aufl., p. 567.
110) Jaulin, La ponction lombaire chez les paralytiques généraux. Ann. méd. chir. du centre 1904, Nr. 2.
111) Joffroy, Contribution à l'étude cytologique du liquide céphalo-rachidien. Soc. méd. psych., séance mai 1901.
112) Ders., Accidents consécutifs à la ponction lombaire. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, juin 1901.
113) Ders., Paralysie générale ou mélancolie. Journ. de méd. int., janvier 1903.
114) Ders., Sur la prédominance accidentelle de polynucléaires dans la paralysie générale. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, janvier 1903.

115) Joffroy et Mercier, De l'utilité de la ponction lombaire pour le diagnostic de la paralysie générale. Congr. des méd. alién. et neurol. de France, à Grenoble, août 1902.
116) Kauffmann, Über angeblichen Befund von Cholin in der Lumbalflüssigkeit. Neurol. Zentralbl. 1908, Nr. 6.
117) Kaupe, Der diagnostische und therapeutische Wert der Spinalpunktion. Zeitschr. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirur. 1906, Bd. IX, Nr. 21—23.
118) Kolk, van der, Lumbalpunktie en Cytodiagnostik. De Betukenis der Cytodiagnostik von de psychiatrische Klinik. Psych. en Neurol. bladen 1905, Nr. 3.
119) Krönig, Histologische und physikalische Lumbalpunktionsbefunde und ihre Deutung. Verh. d. 17. Kongr. f. innere Med. 1899.
120) Kutner, Über den diagnostischen Wert der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. XVIII, Heft 6.
121) Ders., Die Lumbalpunktion in der Diagnostik von Nerven- und Geisteskrankheiten und ihre Bedeutung für die allgemeine Praxis. Med. Klinik 1905, Nr. 30.
122) Laignel-Lavastine, Contribution à l'étude du cytodiagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les affections nerveuses. Bullet. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, juin 1901.
123) Dies., Note bactériologique sur le liquide céphalo-rachidien des paralytiques généraux. Bull. de la Soc. de biol., juillet 1901.
124) Lamy, Hémorragie méningée traumatique. Liquide sanguinolent. Syndrome méningitique. Guérison rapide. Soc. méd. des hôp., octobre 1903.
125) Landois, Lehrbuch der Physiologie.
126) Launois et Boulud, Sur la teneur en sucre du liquide céphalo-rachidien. Rev. neurolog., mai 1904.
127) Launois et Mauban, Hémorragie méningée. Arch. génér. méd. 1903.
128) Lenhartz, Über den diagnostischen und therapeutischen Wert der Lumbalpunktion. Münchener med. Wochenschr. 1896, p. 169 u. 202.
129) Leri, Des caractères du liquide céphalo-rachidien dans les méningites et en particulier de la nonperméabilité des méninges dans la méningite tuberculeuse. Bull. de la Soc. de biolog., juillet 1902.
130) Letulle et Lemierre, Deux cas d'hémorragie méningée. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, novembre 1904.
131) Lichtheim, Zur Diagnose der Meningitis. Berliner klin. Wochenschrift 1895, Nr. 13.
132) Liebscher, Die zytologische und chemische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis bei Geisteskranken. Wien. med. Wochenschrift 1906.

133) Lockemann, Nachweis von Fleischmilchsäure in Blut, Urin und Zerebrospinalflüssigkeit eklamptischer Frauen. Münchener med. Wochenschr. 1906, Nr. 7.

134) Lortat et Sabareanu, Hémorragie méningée au cours d'une méningite tuberculeuse. Soc. anat., février 1904.

135) Lutier, Les nouveaux procédés d'investigation dans le diagnostic des méningites tuberculeuses. Thèse de Paris 1903.

136) Macaigne, Hémorragie méningée simulant la méningite cérébrospinale. Méd. moderne, juin 1902.

137) Mc. Donald, General Paresis or Cerebral Syphilis? Americ. Journ. Insanity, April 1907.

138) Maillard, De la valeur clinique du cyto-diagnostic céphalo-rachidien dans les cas douteux de la paralysie générale progressive. Thèse de Bordeaux 1901.

139) Mantoux, Le syphilis nerveuse latente. Thèse de Paris 1904.

140) Marchand, Du traitement de la paralysie générale par les injections intra-rachidiennes de biiodure de Hg et de KJ. Soc. méd. psychol., séance du 27 octobre 1902.

141) Ders., Dosage de l'albumine du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques maladies mentales et en particulier de la paralysie générale. Rev. de psychiatr. 1903, t. X.

142) Marfan, Aviragnet et Delot, Méningite hémorragique subaiguë avec hydrocéphalée chez les nouveau-nés. Bull. méd. 1904.

143) Marie et Viollet, Ponction lombaire chez les aliénés; albumodiagnostic. Verh. der Irrenärzte und Neurologen Frankreichs 1905; Ref.: Rev. neurolog. 1905, p. 16.

144) Masoin, Le cyto-diagnostic dans le tabes et la paralysie générale. Bull. de la Soc. de méd. ment. de Belgique, juin-août 1903.

145) Mathieu, Chromodiagnostic du liquide céphalo-rachidien. Thèse de Paris 1902.

146) Maystre, Des accidents de la ponction lombaire. Thèse de Montpellier 1903.

147) Mazuel, Lymphocytose et pseudo-lymphocytose. Thèse de Lyon 1903.

148) Merzbacher, Ergebnis der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Neurol. Zentralbl. 1904, Nr. 12.

149) Ders., Die Beziehung der Syphilis zur Lymphozytose der Zerebrospinalflüssigkeit und zur Lehre von der meningitischen Reizung. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1905, Nr. 192 und 1906, Nr. 12.

150) Meyer, E., Über zytodiagnostische Untersuchung des Liquor cerebrospinalis. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 5.

151) Ders., Untersuchungen des Liquor cerebrospinalis bei Geistes- und Nervenkranken. Arch. f. Psych., Bd. XLII, H. 3.

152) Meyer, E., Untersuchungen des Nervensystems Syphilitischer. Berl. klin. Wochenschr. 1907, Nr. 30.
153) Milian, Le liquide céphalo-rachidien-hémorragique. Gaz. hebd. de méd. et de chir., août 1902.
154) Ders., Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1904.
155) Milian et Chiray, Méningite à pneumocoque. Xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. Soc. anat., juin 1902.
156) Milliet, De la valeur diagnostique de la ponction lombaire dans les hémorragies cérébrales. Thèse de Paris 1902.
157) Monod, Les éléments figurés du liquide céphalo-rachidien au cours de tabes et de la paralysie générale progressive. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, janvier 1901.
158) Ders., Réactions méningées chez l'enfant. Thèse de Paris 1902.
159) Montesano et Montessori, Bactériologie du liquide céphalo-rachidien des éléments paralytiques. Riv. quindic., di psicol., psich., neurop. 1896, Vol. I.
160) Mott, A lecture on the cerebrospinal fluid in relation to diseases of the nervous system. Brit. Med. Journ. 1904.
161) Müller, L., Zwei Fälle von tödlicher Blutung aus einem Hirntumor im Anschluß an Lumbalpunktion. Jahrb. d. Hamburger Staatskrankenanstalten, Jahrg. 1901/02, Bd. VIII.
162) Mya, Sulla quantita de liquido cefalo-rachideo in rapporto all' età e ad alcuni stati morbosi. Riv. di patol. nerv. e ment. 1898, III.
163) Nageotte, Remarques sur les lesions meningées de la paralysie générale. Soc. méd. des hôp., janvier 1901.
164) Nawratzki, Zur Kenntnis der Zerebiospinalflüssigkeit. Hoppe-Seylers Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XXIII.
165) Netter, Diagnostic de la méningite cérébro-spinale. Sem. méd. 1898.
166) Netter et Clerc, Hémorragies des méninges médullaires. Renseignements fournis par la ponction lombaire. Soc. méd. hôp., juillet 1900.
167) Niedner u. Mamlock, Die Frage der Zytodiagnose. Zeitschr. f. klin. Med., Bd. LIV, Nr. 132.
168) Nissl, Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1904, 24. Jahrg., Nr. 171.
169) Nobl, Diagnostische Bedeutung der Zerebrospinalflüssigkeit bei Syphilis und den parasyphilitischen Affektionen. Berl. klin.-therap. Wochenschr., Nr. 37, 38.
170) Nonne u. Apelt, Über fraktionierte Eiweißausfällung in der Spinalflüssigkeit von Gesunden, Luetikern, funktionell und organisch Nervenkranken und über ihre Verwertung zur Differentialdiagnose der Dementia paralytica, Tabes dorsalis, tertiären und abgelaufenen Syphilis. Sonderabdr. a. d. Arch. f. Psych. 1907, Bd. XLIII, H. 2.

171) Oppenheim, Lehrbuch der Nervenkrankheiten.
172) Orth, Über die Exsudatzellen im allgemeinen und die Exsudatzellen bei verschiedenen Formen der Meningitis im besonderen. Vortr. im Verein f. innere Med. in Breslau 1906; Ref. Münch. med. Wochenschr. 1906, Nr. 3.
173) Ossipow, Über die pathologischen Veränderungen, welche in dem Zentralnervensystem von Tieren durch die Lumbalpunktion hervorgerufen werden. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1901, Bd. XIX, H. 4.
174) Panzer, Zur Kenntnis der Zerebrospinalflüssigkeit. Wiener klin. Wochenschr. 1899, Nr. 31.
175) Pappenheim, A., Weitere kritische Ausführungen zum gegenwärtigeu Stand der Plasmazellenfrage. Archiv f. pathol. Anat. u. Physiol. 1902, Bd. CLXIX.
176) Pappenheim, M., Über paroxysmale Fieberzustände bei progressiver Paralyse mit Vermehrung der polynukleären Leukozyten im Blute und in der Zerebrospinalflüssigkeit, nebst Bemerkungen über Blut und Liquor bei Exazerbationen des paralytischen Prozesses. Monatsschr. f. Psych. u. Neur., Bd. XXI, Heft 6.
177) Paturel, Contribution à la cytologie du liquide céphalo-rachidien. Thèse de Toulouse 1901.
178) Pettit et Girard, Sur la fonction sécrétoire et la morphologie des plexus chorioides des ventricules latereaux du système nerveux. Arch. d'anatom. microsc. 1902.
179) Pighini, Il liquido cefalo-rachidiano nella patologia et terapia moderna. Riv. sperim. di frenatr. 1903, t. XXIX.
180) Plaut, Untersuchungen zur Syphilisdiagnose bei Dementia paralytica und Lues cerebri. Monatsschr. f. Psychiatrie u. Neurol., Bd. XXII, H. 2.
181) Poirier, Fracture du crâne diagnostiquée par la ponction lombaire. Soc. de chirurg., décembre 1901.
182) Pomeroy, The diagnostic Value of Lumbar Puncture in Psychiatry. Journ. Nerv. and Mens. Dis. 1907, Vol. XXXIV, Nr. 4 and 5.
183) Quincke, Über Lumbalpunktion. Deutsche Klinik, Bd. VI, Abt. 1.
184) Ders., Diagnostische und therapeutische Bedeutung der Lumbalpunktion. Deutsche med. Wochenschr. 1905.
185) Ranke, Beiträge zur Lehre von der Meningitis tuberculosa. Nissl, Histologische und histopathologische Arbeiten über die Gehirnrinde usw., 1908, Bd. II.
186) Ders., Über Gehirnveränderungen bei der angeborenen Syphilis. Habilitationsschrift. Jena 1908.
187) Ravaut, Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en periode tertiaire. Annales de dermatol. et syphiligraph., déc. 1904.

188) Ravaut, Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques en periode secondaire. Annal. de dermatol. et syphiligr., juillet 1903.
189) Ders., Le liquide céphalo-rachidien des hérédo-syphilitiques. Annal. de dermat., 4e s., T. VIII.
190) Ders, Les effets de la ponction lombaire sur quelques phénomènes cutanés. La presse médic. décembre 1906, Nr. 101.
191) Ravaut et Aubourg, Le liquide céphalo-rachidien après rachicocaïnisation. Bull. de la Soc. de biol., 15. juin 1901.
192) Ravaut et Ponselle, Contribution à l'etude clinique et bactériologique des lésions encéphalo-méningés chez les nouveaunés syphilitiques. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, 12. janvier 1906.
193) Raymond, Hématose sous-dure-mériennes d'origine traumatique. Presse médic., septembre 1903.
194) Redlich, Neuere Untersuchungsbehelfe in der Diagnostik der Hirnkrankheiten. Deutsche Klinik, Bd. VI, Abt. I.
195) Régnier, Sur la valeur diagnostique et thérapeutique de la ponction lombaire dans les traumatismes du crâne. Soc. de chirurg., décembre 1901.
196) Rehm, Weitere Erfahrungen auf dem Gebiete der Lumbalpunktion. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1905, Nr. 199.
197) Ders., Über den Wert zytologischer Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit für die Differentialdiagnose. Vortrag. Ref. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psychiatrie 1907.
198) Ders., Ergebnisse der zytologischen Untersuchung der Zerebrospinalflüssigkeit und deren Aussichten. Münchener med. Wochenschr. 1908, Nr. 31.
200) Rendu et Géraudel, A propos cytodiagnostic dans les méningites. Fracture du crâne méconnue pendant la vie. Soc. méd. des hôp., juillet 1901.
201) Rhodes, Wert der Lumbalpunktion in der allgemeinen Praxis. British medic. journ. 1903, Nr. 2219.
202) Rieken, Über Lumbalpunktion. Sammelref. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LVI.
203) Rochard, De la ponction lombaire comme moyen de traitement des accidents consécutifs aux fractures du crâne. Press. méd., avril 1902.
204) Rosenfeld, Über das Cholin. Ref. Neurol. Zentralbl. 1904.
205) Rossi, Beiträge zur Kenntnis der in der Zerebrospinalflüssigkeit enthaltenen reduzierenden Substanzen. Zeitschr. f. physiolog. Chemie 1903, Bd. XXXIX.
206) Rous, Clinical Studies of the cerebro-spinal fluid. Americ. Journ. of Med. Science, April 1907.
207) Sabrazès, Globuline et sérine dans le liquide céphalo-rachidien normal. Gaz. hebdom. des sc. méd. de Bordeaux 1903, Nr. 31.

208) Sabrazès et Muralez, Cellules endothéliales hématomacrophagies dans le liquide céphalo-rachidien coloré, symptomatiques de l'hémorragie méningo-enciphalique. Soc. biolog., juillet 1903.
209) Dies., Corps granuleux et cellules hématomacrophagies du liquide céphalo-rachidien recueilli par ponction lombaire. Soc. biolog., novembre 1903.
210) Salomon, Ponction lombaire dans un cas d'hémorragie cérébrale. Liquide céphalo-rachidien sanguinolent; présence de sucre. Soc. biol., juin 1901.
211) Samele, Zytologie der Zerebrospinalflüssigkeit bei Nervenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Heft 3 u. 4.
212) Samton et Ferrand, Fracture du crâne et méningite cérébrospinale. Gaz. hebd. de méd. et de chirurg., décembre 1901.
213) Schäfer, Über das Verhalten der Zerebrospinalflüssigkeit bei Dementia paralytica und einigen anderen Formen des Schwachsinns. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. LIX.
214) Schlesinger, Zytologische Untersuchungen der Liquor cerebrospinalis. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
215) Schönborn, Die Zytodiagnose des Liquor cerebrospinalis. Neurol. Zentralbl. 1903.
216) Ders., Die Lumbalpunktion und ihre Bedeutung für Diagnose und Therapie. Samml. klin. Vortr. 1905, Nr. 384.
217) Ders., Bericht über Lumbalpunktionen von 230 Nervenkranken mit besonderer Berücksichtigung der Zytodiagnose. Med. Klinik 1906, Nr. 23.
218) Schridde, Körnelung der Lymphozyten des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1905, Nr. 26.
219) Ders., Spirochätenbefunde bei einem Falle von kongenitaler Syphilis. Münch. med. Wochenschr. 1905.
220) Séglas et Nageotte, Cyto-diagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les maladies mentales. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, juin 1901.
221) Sicard, Les injections sous-arachnoïdiennes et le liquide céphalo-rachidien. Paris 1900.
222) Ders., Chromodiagnostic du liquide céphalo-rachidien dans les hémorragies du névrose. Absence de valeur de l'aspect sanguinolent. Soc. de biol., novembre 1901.
223) Ders., Chromodiagnostic du liquide céphalo-rachidien. Presse Méd., janvier 1902.
224) Ders., Le liquide céphalo-rachidien. Paris 1902.
225) Sicard et Roussy, Méningite aiguë syphilitique cérébrospinale. Cytologie du liquide céphalo-rachidien. Autopsie. Soc. de Neur. de Paris. Ref. Arch. de Neur. 1904.
226) Siemerling, Über Wert und Bedeutung der Zytodiagnose für Geistes- und Nervenkrankheiten. Jahresversamml. d. Deutsch. Vereins f. Psych. zu Göttingen 1904.

227) Siemerling, Über den Wert der Untersuchung des Liquor cerebrospinalis für die Diagnose der Nerven- und Geisteskrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1904, Nr. 21.
228) Skoczinski, Chemische Untersuchung der Spinalflüssigkeit. Sitzung d. Berl. Gesellsch. f. Psych. u. Nervenheilk. 1904; Ref. Zentralblatt f. Nervenheilk. 1904, Nr. 182.
229) Spielmeier, Schlafkrankheit und progressive Paralyse. Münch. med. Wochenschr. 1907, Nr. 22.
230) Spina, Untersuchungen über die Resorption des Liquors bei normalem und erhöhtem intrakraniellem Drucke. 1. u. 2. Mitteilung. Sep.-Abdr. a. d. Archiv f. d. ges. Physiologie 1900 u. 1901, Bd. LXXXIII.
231) Stäubli, Meningismus typhosus und Meningotyphus. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. LXXXII, p. 90.
232) Straus, Die diagnostische Bedeutung der Punktion des Wirbelkanals. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1897, Bd. LVII.
233) Tesson, Contributions à l'étude de la ponction lombaire dans les ponctions du crâne. Gaz. des Hôp., août 1901.
234) Thaon, Die Zerebrospinalflüssigkeit bei Variola. Compt. rend. soc. biolog., T. LVI, p. 1029—1030.
235) Tobler, Diagnostische und therapeutische Beobachtungen über die Lumbalpunktion. Schweizer Korrespondenzbl., Nr. 7.
236) Ders., Diagnostic précoce de Syphilis nerveuse par la ponction lombaire. Thèse de Lyon 1906.
237) Toison et Lenoble, Note sur la structure et la composition du liquide céphalo-rachidien chez l'homme. Bull. de la Soc. de biol. 1891, p. 373.
238) Tuffier, La ponction lombaire dans les fractures du crâne; sa valeur diagnostique et prognostique. Soc. de chir., juillet et décembre 1901.
239) Tuffier et Milian, Prognostic des fractures du crâne par la ponction lombaire. Soc. anat. 1901.
240) Dies., Ponction lombaire et fracture du crâne. Soc. de biol., mai 1901.
241) Dies., Le Cytodiagnostic en chirurgie. Confér. chir., octobre 1901.
242) Dies., Technique de la ponction lombaire dans les hémorragies intra-rachidiennes. Presse méd., mars 1902.
243) Dies., Xanthochromie du liquide céphalo-rachidien. Soc. anat., mai 1902.
244) Unna, P. G., Histologischer Atlas zur Pathologie der Haut 1903, H. 6/7.
245) Valette, Lymphozytose der Zerebrospinalflüssigkeit als diagnostisches Zeichen bei der syphilitischen Hemiplegie. Thèse de Paris 1904.
246) Vallée, La ponction sacrolombaire. Thèse de Paris 1896.

246a) Villaret et Tixier, Deux cas de tabes avec poussées de polynucléaires dans le liquide céphalo-rachidien etc. Soc. de biol., juillet 1906.

247) Wassermann u. Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. Deutsche med. Wochenschr. 1906, Nr. 44.

248) Wentworth, Some experimental work on lumbarpuncture of the subarachnoïd space. Arch. of Pediatrices 1896.

249) Widal, Diagnostic de la paralysie générale à l'aide de la lymphocytose. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, mai 1901.

250) Ders., Erreurs dues à la numeration globule des éléments lymphocytaires. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, juin 1901.

251) Ders., Cytologie du liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. Bull. de la Soc. méd. des hôp. de Paris, février 1902.

252) Ders., Le diagnostic de l'hémorragie méningée. Presse Méd., juin 1903.

253) Ders., Méningite aseptique. Académie médéc., juillet 1907; Annales de l'Instit. Pasteur.

254) Widal u. Froin, Harnstoff in der Zerebrospinalflüssigkeit der Brightiker. Soc. biol., T. LVII, p. 282—285.

255) Widal et Lemierre, Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours des poussées congestives de la paralysie générale. Bull. de la Soc. des hôp. de Paris, juillet 1902.

256) Widal et Ravaut, Cyto-diagnostic des épanchements séro-fibrineux et du .liquide céphalo-rachidien. Traité de path. génér., T. VI, Paris 1903.

257) Widal, Sicard et Lesné, Recherches sur la toxicité du liquide céphalo-rachidien. Bull. de la Soc. de biol., juillet 1898.

258) Widal, Sicard et Monod, Perméabilité des méninges à l'iodure de potassium au cours des méningites tuberculeuses. Soc. de biol., novembre 1900.

259) Widal, Sicard et Ravaut, Cytodiagnostic de la méningite tuberculeuse. Soc. de biol., oct. 1900; Presse méd., oct. 1900.

260) Dies., Cryoscopie du liquide céphalo-rachidien. Bull. de la Soc. de biol., octobre 1900.

261) Dies., Cytologie du liquide céphalo-rachidien au cours de quelques processus méningés chroniques. Soc. méd. des hôp., janvier 1901.

262) Dies., Présence d'un pigment derivé dans le liquide céphalo-rachidien au cours des ictus chroniques. Bull. de la Soc. de biol., février 1902.

263) Dies., Les albumines du liquide céphalo-rachidien au cours de certains processus méningés chroniques. Rev. neurol., avril 1903.

264) Dies., Examen cytologique chez les tabétiques. Soc. de Neur. Ref. Arch. de Neurol., Bd. XV.

265) Wilson, La choline dans le liquide céphalo-rachidien comme un signe de dégénération neurveuse. Rev. neurol., avril 1904.
266) Wolf, Les éléments de diagnostic tirés de la ponction lombaire. Thèse de Paris 1901.
267) Zdarek, Ein Beitrag zur Kenntnis der Zerebrospinalflüssigkeit Zeitschr. f. physiol. Chemie 1899, Bd. XXXV.
268) Ziegler, Beiträge zur Zirkulation in der Schädelhöhle. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. LXIX.
269) Ders., Beitrag zur Anatomie des Plexus chorioideus. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. LXVI.

Tafelerklärung.

Tafel XVI.

Die Figuren sind nach Präparaten gezeichnet, die in 96%igem Alkohol fixiert, mit Methylgrünpyronin (Pappenheim-Unna) gefärbt sind. Fig. 1—10 Zeiss homogene Immersion $^1/_{13}$, Okular 6; Fig. 11 Okular 4.

Fig. 1. Zellen aus der normalen Zerebrospinalflüssigkeit. *a—c* Lymphozyten, *f* gitterzellenähnliches Gebilde, *g* zweikernige Zellen (Lymphozyt), *h* kleiner geschwänzter Lymphozyt, *i* zweikernige Zellen mit gittriger Plasmastruktur, *k*, *l*, *m* gelapptkernige Lymphozyten.

Fig. 2. Große gelapptkernige Lymphozyten von progressiver Paralyse.

Fig. 3. Geschwänzte Lymphozyten von sekundärer Lues.

Fig. 4. Große Zellen von tuberkulöser Meningitis. *a*, *b* vielleicht große geschwänzte Lymphozyten, *c* Element unbekannter Art, *d*, *e* Formen, die möglicherweise den in Fig. 7 dargestellten nahestehen, *f* vielleicht ein großer gelapptkerniger Lymphozyt.

Fig. 5. Plasmazellen von der Paralyse.

Fig. 6. Entwicklungsstadien der Gitterzellen und Makrophagen (Paralyse). *a*, *b* junge Elemente ohne Gitterstruktur mit zentral gelegenem Kern und stark tingiertem Plasma, *c* junges Element ohne Gitterstruktur mit randständigem Kern und stark tingiertem Plasma, *d*, *e*, *f*, *i* verschiedene Gitterzellen, *g* junges Element mit wurstförmigem Kern, *h* Element mit verdichteter Plasmazone an der Peripherie, *k* Element mit eingeschlossener regressiv veränderter Zelle (α); um die Zelle Plasmaverdichtung, *l* große Gitterzelle mit zwei Kernen, *m*, *n* große Gitterzellen, *o* Makrophag mit drei eingeschlossenen Zellen (α Lymphozyt, β gelapptkerniger Lymphozyt, γ Leukozyt), *p* Makrophag mit eingeschlossener Plasmazelle (δ).

Fig. 7. Zellen von tuberkulöser Meningitis. *a* Fibroblast, *b* zweifelhafter Fibroblast.

Fig. 8. Zellen von Apoplexia cerebri, nach Durchbruch der Blutung. *a* junges Element, *b* Karyokinese, *g*, *h*, *i* Gitterzellen. In *a*, *c*, *d*, *e*, *f*, *g*, *h* Einlagerungen.

Fig. 9. Zweikernige Zelle mit Einlagerungen (Paralyse).

Fig. 10. Zellen von Apoplexia cerebri. Regressiv veränderte Leukozyten und Lymphozyten mit homogenisiertem Kern.

Fig. 11. Stück aus der Haut (Stratum spinosum), das durch die Punktionsnadel in die Zerebrospinalflüssigkeit gelangt ist. *a* Querschnitt eines Talgdrüsenausführungsganges, *b* Querschnitt eines Schweißdrüsenausführungsganges.

Über klinisch und histologisch eigenartige psychische Erkrankungen des späteren Lebensalters.

Von Dr. Gaetano Perusini.

(Mit Tafel XVII—XXIII und 7 Textfiguren.)

Auf Veranlassung von Dr. Alzheimer habe ich die vier folgenden durch gemeinsame klinische und besonders pathologisch-anatomische Züge gekennzeichneten Fälle untersucht. Ich schicke hier für jeden einzelnen Fall die betreffende Krankengeschichte und die Beschreibung des mikroskopischen Befundes voraus. Wir wollen nachher festzustellen versuchen, was für eine Bedeutung den von vielen Gesichtspunkten aus sehr interessanten histologischen Befunden beigelegt werden darf, und welche Stellung diesen Fällen in klinischer wie in pathologisch-anatomischer Beziehung zukommt.

Fall I.

D. Auguste, Kanzlistenfrau, $51^1/_2$ Jahre.

Mutter der Pat. litt seit dem Klimakterium an Krampfanfällen; dabei soll sie das Bewußtsein nicht verloren, Gegenstände, die sie in der Hand hielt, nicht fallen gelassen haben. Mutter starb 64 Jahre alt an Lungenentzündung, Vater mit 45 Jahren an einem Karbunkel am Halse. Drei Geschwister gesund. Keine Trunksucht und Geistesstörung in der Familie.

Pat. früher nie krank. Seit 1873 glücklich verheiratet, Tochter gesund, kein Mißfall. Sehr fleißig und ordentlich, etwas aufgeregt und furchtsam, aber verträglich. Kein Potus, angeblich keine luetische Infektion (auch nicht eine solche des Mannes). Bis März 1901 nichts auffallendes. Etwa 18. März 1901 behauptete sie plötzlich ohne jeden Grund, ihr Mann sei mit einer Nachbarin spazieren gegangen. Von da an immer mißtrauisch gegen den Mann und jene Frau. Bald Abnahme des Gedächtnisses. Zwei Monate später ganz grobe Fehler bei der Zubereitung des Essens, unruhiges und sinnloses Umherlaufen in der Wohnung, Vernachlässigung ihrer Wirtschaft. Allmähliche

Verschlimmerung. Behauptete ein Fuhrmann, der oft ins Haus kam, wollte ihr etwas anhaben, bezog Gespräche der Umgebung auf sich. Keine Sprachstörungen und Lähmungserscheinungen. In der letzten Zeit oft Angst, sterben zu müssen, Erregungszustände, in denen sie zitterte, bei allen Nachbarn klingelte, die Türen warf. Versteckte alle möglichen Gegenstände und konnte sie nicht wieder finden.

Am 25. November 1901 in die Anstalt aufgenommen.

26. November 1901. Sitzt im Bett mit ratlosem Gesichtsausdruck. Wie heißen Sie? Auguste.

Familienname? Auguste.

Wie heißt Ihr Mann? Ich glaube Auguste.

Ihr Mann? Ja so mein Mann? (Schaut um sich, wie wenn sie die Frage nicht verstände.)

Sind Sie verheiratet? Ja, Auguste.

Frau D.? Ja, Auguste D.

Wielange sind Sie hier? (Besinnt sich anscheinend.) Drei Wochen.

Was ist das (Bleistift)? Stahlfeder.

Portemonnaie und Schlüssel, Notizbuch, Zigarre bezeichnet sie richtig. Beim Mittagessen ißt sie Blumenkohl und Schweinefleisch. Gefragt, was sie esse, sagt sie: „Spinat“. Während sie das Fleisch kaut, sagt sie auf die Frage, was sie esse, erst Kartoffeln und dann Meerrettig. Zeigt man ihr Gegenstände, so weis sie nach ganz kurzer Zeit nicht mehr, was man ihr gezeigt hat. Dazwischen spricht sie immer und immer wieder von „Quillings“. Aufgefordert zu schreiben, hält sie das Buch so, daß man den Eindruck gewinnt, als bestehe nach rechts ein Gesichtsfeldausfall. Aufgefordert, „Frau Auguste D.“ zu schreiben, scheint sie, nachdem sie „Frau“ zu schreiben versucht hat, das andere vergessen zu haben; man muß ihr jedes Wort einzeln sagen. Am Abend sind ihre spontanen Reden voll paraphasischer Entgleisungen und Perseverationen.

27. November 1901. Sagt, als der Arzt ans Bett tritt, mit besorgter Miene: „Sie scheinen auch nicht gut auf mich zu sprechen zu sein“.

Warum? Ich weis nicht, wir haben keine Schulden gehabt, oder so was. Ich bin nur aufgeregt, das dürfen Sie mir nicht übelnehmen.

Während der folgenden Unterhaltung ratlos, ängstlich, kommt oft in weinerliche Stimmung, besinnt sich lange auf die Antwort.

Nennt ihren Namen, Alter und Geburtstag richtig, weis aber ihren Geburtsort und ihre Wohnung nicht anzugeben. Ebensowenig weis sie, was für ein Tag ist und wie lange sie hier ist. Örtlich ist sie vollständig unorientiert. Halluzinationen und Verfolgungsideen sind nicht festzustellen. Eine Reihe ihr vorgezeigter Gegenstände bezeichnet sie richtig. Die Uhr kann sie nicht ablesen. Ganz einfache Rechenexempel löst sie richtig: z. B. $7 + 7 = 14$; $5 \times 5 = 25$. Aufgefordert das Alphabet zu sagen, kommt sie bis G, und als sie gemahnt wird fortzufahren, sagt sie: „ich bin nicht dazu angezogen“.

Die Monate aufzuzählen ist sie nicht in der Lage. Tagsüber ist sie sehr unruhig, läuft im Saal herum, greift anderen Kranken ins Gesicht. Als man sie schreiben läßt und ihr einen Bleistift verkehrt in die Hand gibt, will sie erst mit der stumpfen Seite schreiben und gebraucht ihn erst später richtig.

28. November 1901. Andauernd völlig ratlos, ängstlich, sagt immer, „ich will mich nicht schneiden lassen", obwohl niemand etwas mit ihr vornehmen wollte; verhält sich psychisch ganz blind, tastet den anderen Kranken ins Gesicht und sagt auf Befragen, was sie mache: „Ich muß Ordnung machen".

29. November 1901. Andauernd völlig desorientiert, über Zeit, Ort und Umgebung. Meint irrtümlich, ihre Tochter sei verheiratet, kennt den Namen ihres Mannes nicht, entschuldigt sich häufig mit Worten, wie: „Ich weis nicht, wie ich dazu kommen kann; ich kann nicht so". Eine Reihe von Gegenständen erkennt sie richtig nur mit Hilfe des Tastgefühls. Eine Blechtasse nennt sie: „Milchgießer", „Teelöffel"; aber als ihr die Augen geöffnet werden, sagt sie sofort: „Eine Tasse".

Mit dem Schreiben kommt sie gar nicht vorwärts und sagt dabei wiederholt: „Ich habe mich zur Sache verloren". Beim Lesen kommt sie von einer Zeile in die andere, liest auch dieselbe Zeile dreimal.

Pupillenreaktion normal; Sprache ohne artikulatorische Störungen; keine Fazialisdifferenz. Kein deutlicher Ausfall in den Gesichtsfeldern.

Patellarreflexe normal. Radialis etwas rigide, doch nicht sehr erheblich. Herzspitzenstoß nicht fühlbar. Herzdämpfung nicht vergrößert. Zweiter Pulmonal- und Aortenton nicht akzentuiert.

Mitten in der Untersuchuug sagt sie auf einmal: „Eben hat ein Kind gerufen". Während sie sich vorher ohne Widerstreben untersuchen ließ, sträubt sie sich sehr, wieder ins Bett zu gehen, zeigt große Angst und wiederholt immer: „Ich lasse mich nicht schneiden".

30. November 1901. Zeigt andauernd ein seelenblindes Verhalten. Faßt die Kranken ins Gesicht und tastet sie ab. Als man sie abzuwehren sich bemüht: „Ich habe keine Lust und keine Zeit". „Das möchte ich mir sehr ausbitten." Dem Arzt erklärt sie, wenn er ins Zimmer kommt, bald, er möge sich entfernen, er habe hier nichts zu suchen, bald begrüßt sie ihn wie einen bekannten Gast: „Wollen Sie nur Platz nehmen; ich habe nur noch keine Zeit gehabt". Dann wird sie wieder sehr erregt und schreit furchtbar wie ein kleines Kind. Häufig findet man sie in ihrem Zimmer ganz nach Art der Deliranten, die im Beschäftigungsdelir tätig sind: sie trägt die Bettstücke herum, legt alles in einer Ecke zusammen und sagt auf Befragen, was sie mache: „Ich mache Ordnung". Manchmal gerät sie dabei ganz in Schweiß, ruft hin und wieder: „Karl" oder „Thekla" (den Namen ihres Mannes und ihrer Tochter) und gibt an, auf Be-

fragen wo sie sei: „zu Hause“. Aufgefordert zu stricken, zieht sie alle Nadeln aus dem Strickzeug und fängt an, aus der Mitte einer Tour heraus einzelne Maschen aufzunehmen.

Februar 1902. Noch andauernd in einem Zustand ängstlicher Ratlosigkeit und vollständiger Desorientiertheit. Heftiges Widerstreben gegen alles. Andauernde Unruhe. Lagert sich im Bett immer sehr sonderbar: legt sich ins Bett verkehrt hinein, deckt sich mit dem Kopfkissen zu. Wenn man zu ihr kommt, fragt sie öfters: „Was wünschen Sie denn, mein Mann kommt auch gleich“.

In ihrem spontanen Reden werden paraphasische Wendungen häufiger.

Juni 1902. Ganz abweisend, schreit und schlägt, sobald man an sie herantritt. Läßt sich nicht untersuchen, schreit auch spontan oft stundenlang.

Februar 1904. Ganz unverändert.

November 1904. Liegt meist zusammengekauert im Bett. Beschäftigt sich zeitweise noch viel mit ihren Bettsachen. Verunreinigt sich mit Kot und Urin. Schreit nicht mehr so viel wie früher.

Oktober 1905. Liegt meist regungslos mit angezogenen Beinen zu Bett. Spricht nicht mehr. Brummt nur vor sich hin. Muß gefüttert werden.

Dezember 1905. Liegt meist die Beine an die Brust gezogen zu Bett. Schreit wieder viel. Widerstrebt jeder Untersuchung.

8. April 1906. Seit Anfang 1906 Neigung zu Dekubitus. Seit einigen Tagen Geschwüre am Kreuzbein und linken Trochanter. In letzterer Zeit hohes Fieber. Heute morgen Exitus.

Anatomische Diagnose: Geringer Hydrocephalus externus, stärkerer Hydrocephalus internus. Atrophia cerebri. Arteriosklerose der kleinen Hirngefäße (?). Perikardiale Verwachsungen, Pneumonia catarrhalis beider Unterlappen. Nephritis.

Zusammenfassung.

Wir haben hier ein jedenfalls eigenartiges Krankheitsbild vor uns. Bei einer Frau im klimakterischen Alter entwickelt sich subakut und ohne Anfälle eine psychische Störung, bei der von vornherein Situationsverkennungen eine Rolle spielen und die sich bald zu einer völligen Ratlosigkeit, zu einem geradezu seelenblinden Verhalten steigert.

Während Erscheinungen von einem Ergriffensein der Projektionsfelder zunächst wenig bemerkbar sind, macht sich schon früh eine auffallende Gedächtnisschwäche bemerkbar. Daneben finden sich, allerdings vielfach nur andeutungsweise, Herdsymptome, paraphasische Wendungen, Perseverationen, Erschwerungen in Finden von Sachbezeichnungen und Störungen der Schrift. Eine genauere Fest-

stellung wird durch das meist sehr widerstrebende Verhalten der Kranken sehr erschwert.

Unter zunehmender Verblödung tritt schließlich der Tod ein, nachdem sich Dekubitus entwickelt hatte. Lähmungen und eigentliche spastische Erscheinungen waren nicht aufgetreten. Für die Überlassung der Krankengeschichte und des Zentralnervensystems zu mikroskopischer Untersuchung sind wir Herrn Prof. Direktor Dr. Sioli in Frankfurt a. M. zu großem Dank verpflichtet.

Fixierungsflüssigkeiten: 96° Alkohol; 10proz. Formollösung. Mikroskopische Untersuchung: Die großen Hirngefäße, der Circulus arteriosus Willisii, die A. A. Sylvii usw. bieten keine Zeichen einer deutlichen Arteriosklerose dar: keine erheblichen regressiven Veränderungen der Gefäßwand.

Pia. Van Giesonsche und Bendasche Präparate zeigen eine diffuse, ziemlich starke, überwiegend aus einer einfachen Bindegewebswucherung bestehende Verdickung der Pia. In osmierten sowohl als in Herxheimerschen und in Toluidinblaupräparaten treten zwischen den kollagenen Fasern sehr zahlreiche ganz große Fibroblasten zutage, die zum Teil eine starke Fettanhäufung im Protoplasma zeigen. Blutelemente, besonders lymphozytenähnliche, finden sich nirgends in einer Anhäufung.

Hirnrinde. Fettpräparate (Osmiumschwärzung und Herxheimersche Methode) bringen diffus über die ganze Hirnwindung verbreitete große Mengen lipoider Substanzen zur Darstellung. Sie treten sowohl in Ganglien- und Glia- als in Gefäßzellen und -scheiden hervor. Keine herdförmige Häufung dieser Substanzen. Auch um die Gefäße der Hirnrinde und des Marks und in den verschiedenen Windungen sind sie gleich reich vorhanden.

Bei schwacher Vergrößerung, in Übersichtspräparaten nach der Nisslschen Methode (Schnittdicke 15 μ: Schnittführung senkrecht zur Hirnrindenoberfläche; F_A, P_A, T_1; Cuneus; Praecuneus; Lobulus parietalis inferior) gibt sich vor allem eine Unordnung der Rindenarchitektonik kund (Tafel XXIII, Fig. 1). Besonders deutlich sind die Ausfälle an Nervenzellen, bis zum fast völligen Fehlen, in den zwei oberen Zellschichten, der kleinzelligen und vielleicht in noch höherem Grade der Schichten der oberen Pyramiden. Die Stellung von einzelnen diesen Schichten angehörenden Ganglienzellen ist verschoben. Endlich erscheinen die Zellschichten bzw. die Zellsäulenanordnung im allgemeinen auch durch das Vorhandensein heller, elementloser und meistens auch farbloser Flecken oder Plaques gestört. (Nur einzelne dieser Plaques sind diffus von Toluidinblau gefärbt.) Noch deutlicher

tritt dieses letztere Aussehen hervor, sowohl in Markscheidenpräparaten als in solchen, welche zur Darstellung der fasrigen Glia hergestellt worden sind. In Markscheidenpräparaten zeigen sich helle, schmutzigweiße oder hellgelbe, verschieden große Flecken zwischen den dunkel gefärbten Fasern (Tafel XXII, Fig. 1). Im Mark sind diese Plaques, wenn überhaupt, nur vereinzelt zu sehen; häufig jedoch an der äußersten Grenze zwischen Mark und Rinde; ebenso in der ersten zellarmen Rindenschicht; eine konstante Vorliebe für irgend eine der übrigen Rindenschichten läßt sich nicht feststellen. Die Zahl dieser Plaques ist sehr schwer anzugeben. In gut gelungenen, zur Darstellung derselben geeigneten Präparaten (siehe unten) sieht man eine Unmasse: ihre Größe ist ganz verschieden, die Form sehr wechselnd; oft sind sie rundlich oder oval; meist aber sind die Konturen ganz unregelmäßig, manchmal nicht leicht scharf abzugrenzen, so daß sie im allgemeinen mit keiner geometrischen Gestalt genau verglichen werden können. Auch wechselt die Form bzw. die Schärfe der Abgrenzung vom umliegenden Gewebe mit der Art der angewandten Färbung sehr ab. Nur die kleinsten dieser Plaques zeigen oft eine fast vollständig abgerundete regelmäßige Form und eine scharfe Abgrenzung der Konturen. Endlich erkennt man schon bei schwacher Vergrößerung leicht, daß einige dieser Plaques bloß nahe den Gefäßen liegen (Textfig. 1), daß andere ihre Form der Form der Gefäße gewissermaßen anpassen, daß in oder in der Nähe anderer dagegen kein Gefäß sichtbar ist. Was die Farbereaktionen und das genauere mit Immersionslinsen betrachtete morphologische Aussehen solcher Plaques anbelangt, so läßt sich in ganz kurzen Zügen folgendes sagen:

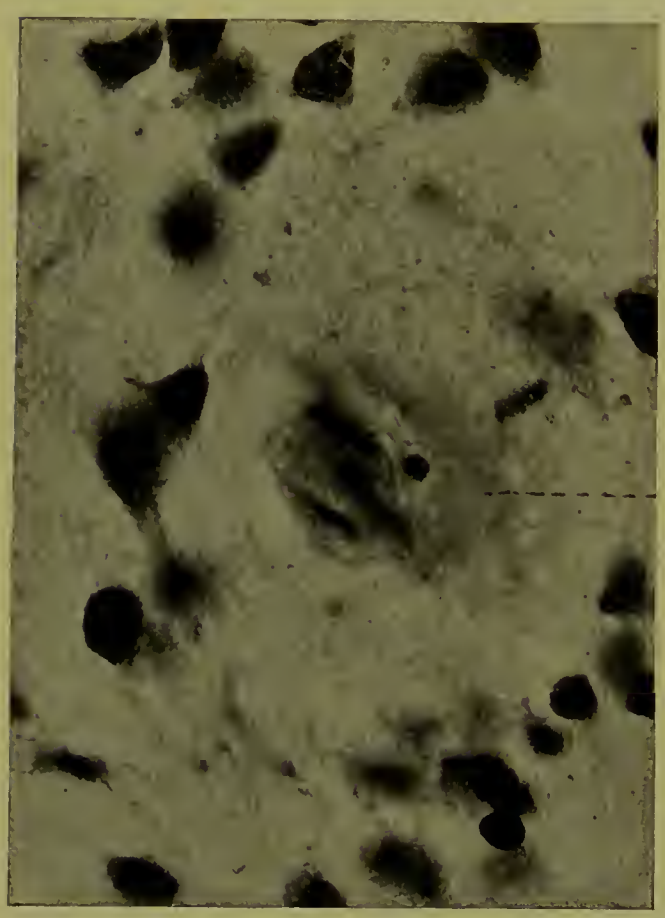


Fig. 1. Aus dem Falle I. Alkoholfixierung; Tolnidinblaufärbung. Einlagerung um eine Kapillare in der Hirnrinde. Daneben ein stäbchenähnliches Element. Mikrophotographie. Zeiss' apochrom. Ölimmersion 2 mm. Projektionsokular 2. (Bei der Reproduktion auf $^3/_5$ reduziert.)

1. Nach Alkoholfixierung sind sie ziemlich schwer positiv zu färben. Die Neurofibrillenfärbung nach Rachmanow, das Ehrlichsche

Triazid und ähnliche, das Pappenheim-Unnasche Gemisch (Tafel XX, Fig. 4) stellen sie, wenn auch unvollständig, dar. Manchmal habe ich sie auch ziemlich scharf mit einfachem Toluidinblau färben können; eine solche Färbung ist aber im allgemeinen nicht haltbar und verschwindet manchmal innerhalb einiger Tage (Tafel XVIII, Fig. 6*a*). Die Fibrinfärbung fiel negativ aus; mit dem Bestschen Verfahren zur Darstellung des Glykogens lassen sich nur Spuren davon finden; mit der Bendaschen Gliamethode (Eisenhämatoxylin nach Heidenhain mit nachträglicher Differenzierung in Pikrofuchsinlösung) erscheint in der Mitte der dicht aneinander liegenden Gliafasern der Inhalt der Plaques schmutzigrot gefärbt (Tafel XXIII, Fig. 3); besonders scharf sind die oben erwähnten kleinen runden Plaques dargestellt. Etwas unbestimmter treten die Plaques aus dem gelb gefärbten Hintergrund mit dem Van Gieson-Weigertschen Verfahren hervor.

2. Viel besser geeignet zu einer positiven Färbung solcher Plaques ist das Formolmaterial bzw. sind die in Formol fixierten und in verschiedenen beizend einwirkenden Lösungen nachbehandelten Hirnstückchen. Aber selbst nach Formolfixierung färben sich diese Gebilde mit Hämatoxylin nicht; die für das Kolloid, das Hyalin, das Amyloid und für die Amyloidkörperchen angegebenen Reaktionen fielen alle negativ aus. Mit Jod bekommt man nur seltene Spuren der Plaques. Eine sehr unbestimmte Andeutung derselben bekommt man — auch in nachgechromtem Material — mit der einfachen Karminfärbung: Thioninfärbung (nach Formolfixierung!) bringt sie jedenfalls in viel eleganterer, scharf metachromatischer Färbung zutage.

Sehr deutlich kann man die Plaques durch Anwendung von Farbegemischen bzw. der Verdrängungsmethoden darstellen (z. B. außer den oben genannten das Mallorysche Fuchsin + Orange G + Anilinblaugemisch; die Magentarot + Indigokarmin + Pikrinsäure Methode nach Borrel-Coca; die Fuchsin-Methyl-, oder Lichtgrünfärbung der fuchsinophilen Granula. Es scheint mir zweckmäßig, statt eine lange Beschreibung für jede einzelne Methode zu geben, auf die wiedergegebenen entsprechenden Bilder hinzuweisen (Tafel XX; Fig. 3, 5, 6, 11, 16, 17). Sie zeigen, daß die in Betracht kommenden Plaques als etwas Fremdes dem umgebenden Gewebe gegenüber hervortreten. Dieses letztere färbt sich etwas unbestimmt, ganz nach der Art der sog. Grundsubstanz des Zentralnervensystems; dazwischen treten einige deutlich gefärbte Nervenfasern, besonders einige lang- oder quergeschnittene Achsenzylinder und zahlreiche Gliakerne hervor.

Kapillaren kommen sowohl in den Plaques selbst als in dem die Plaques umgebenden Gewebe vor; manchmal liegen letztere sogar um die Gefäße herum, im innigsten Zusammenhang mit denselben (siehe unten Fall B [III]). Färbungen der fuchsinophilen Granula zeigen, daß die Plaques von einer Unzahl roter Pünktchen (welche teils fuchsinophilen Granula, teils quergeschnittenen Gliafasern entsprechen) umgeben sind. Mittels dieser Färbung werden im Inhalt einiger Plaques Körperchen dargestellt, deren Grund infolge der Osmium-

schwärzung bräunlich erscheint, welche aber von roten Pünktchen ganz bedeckt sind (Tafel XX, Fig. 11, 17). Der Inhalt der Plaques färbt sich meistens mit zwei verschiedenen der in dem Gemisch enthaltenen Faben: rot und grün usw. (Tafel XX, Fig. 3, 15).

Die Form der in den Plaques in sehr variabler Zahl enthaltenen Körperchen ist eine ganz unbestimmbare; sie sind von sehr wechselnder, unregelmäßiger Form, und liegen mehr oder weniger eng aufeinander. Hin und wieder sieht man einen Gliakern, von dem

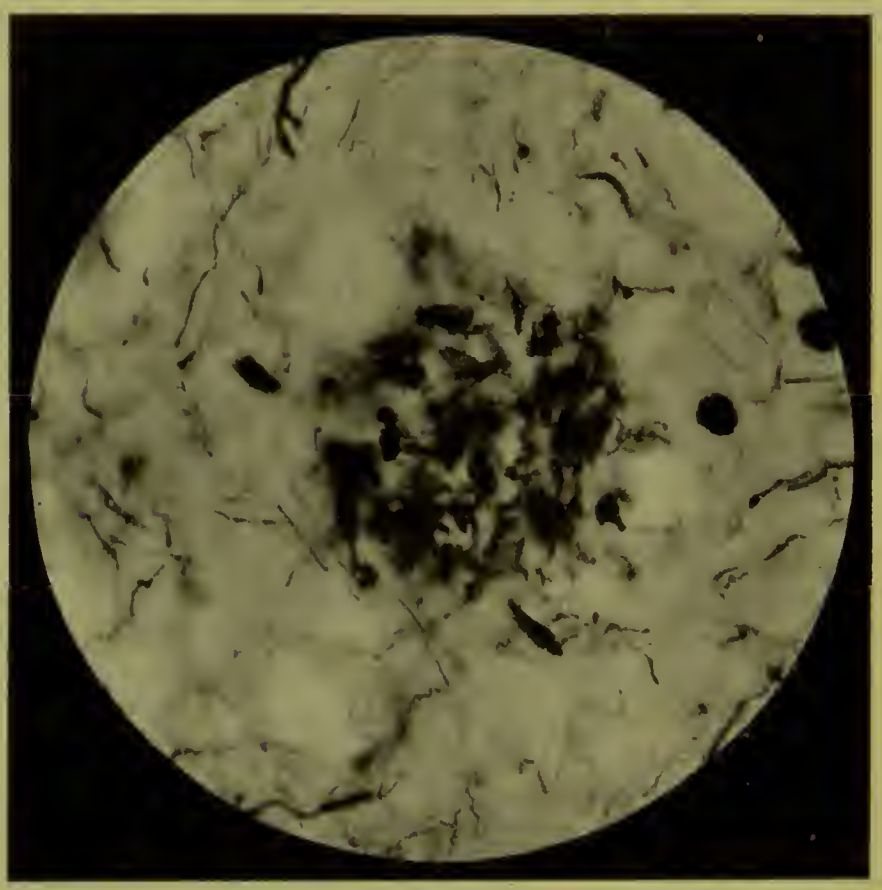


Fig. 2. Aus dem Falle I. Eine mit dem BIELSCHOWSKYschen Verfahren dargestellte Plaque in Form eines Haufens körniger Massen. Am Rande geschlängelte Gebilde (Glia?). Mikrophotographie. Apochromat. Leitz 2 mm. Projektionsokular 4.

man oft nicht genau feststellen kann, ob er gerade an der Grenze oder noch in dem eigentlichen Inhalt der Plaque liegt.

Durch Osmium läßt sich nur ein Teil der in den Plaques enthaltenen Körperchen, dazu noch eher bräunlich als schwarz, darstellen. In HERXHEIMERschen Präparaten färbt sich manchmal die ganze Plaque diffus und ganz leicht schmutzigrot, einzelne Einlagerungen dagegen auch ganz leuchtend rot.

Das von FISCHER-BENDA zum Nachweis von Fettsäuren angegebene Verfahren fiel negativ aus.

Andere spärliche Plaques, die sich im übrigen nicht von den eben beschriebenen unterscheiden, scheinen keine Körperchen zu enthalten; die ganze Plaque hat vielmehr ein im Zentrum fast homogenes Aussehen; gegen den Rand zu scheint sich dieses homogene Zentrum in zahllose nadelartige Gebilde aufzulösen (Tafel XX, Fig. 15). Läßt man die Mikrometerschraube spielen, so erscheint die ganze Plaque von unzählbaren eigentümlich lichtbrechenden, in etwa radiärer Anordnung liegenden ganz dünnen Streifungen durchsetzt. Andere

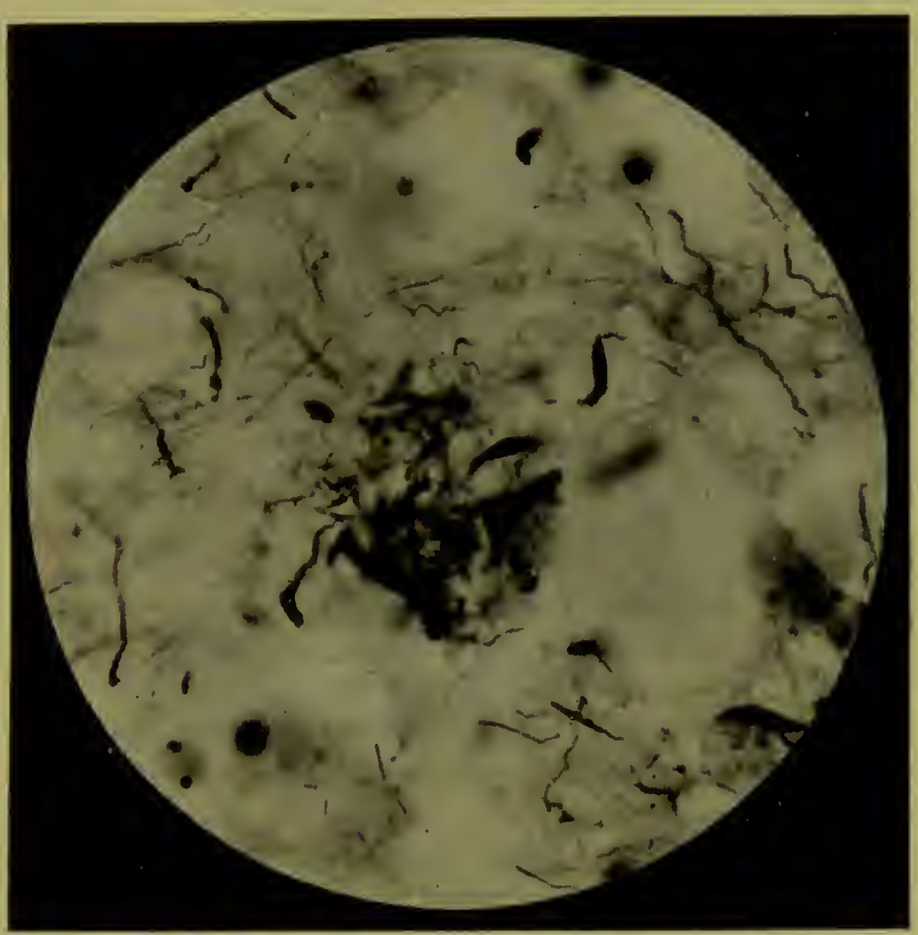


Fig. 3. Aus dem Falle I. Eine mit dem BIELSCHOWSKYschen Verfahren dargestellte Plaque in Form geschlängerter Gebilde. Mikrophotographie. Apochromat. Leitz 2 mm. Projektionsokular 4.

Plaques erscheinen als eine einfache Verdickung der die Plaques umgebenden Grundsubstanz, besonders des Gliaretikulums. Die Struktur desselben geht in diejenige der Plaque allmählich über. Besondere Einlagerungen lassen sich in diesen Flecken nicht nachweisen. Dieses Aussehen tritt sowohl mit den erwähnten Gemischen als z. B. mit der (etwas modifizierten) KAPLANschen Methode zutage (Tafel XX, Fig. 2). Irgend welche Beziehungen zwischen dem homogenen oder nicht homogenen Aussehen der Plaques und ihrer Größe usw. konnten nicht festgestellt werden.

Sehr geeignet zur Darstellung solcher Gebilde ist auch die Bielschowskysche Methode; bei dieser treten die Plaques, mehr oder weniger intensiv durch Silbernitrat imprägniert, ungefähr in der mit den anderen Methoden beobachteten Zahl und Größe deutlich auf. Man unterscheidet bei dieser Methode verschiedene Formen solcher Gebilde; eine zeigt die Fleckchen in Form eines Haufens mehr körniger Massen (Textfig. 2); eine andere stellt mehr geschlängelte Gebilde dar (Fig. 3). Man kann feststellen, daß nur ein Teil solcher Gebilde Achsenzylindern entspricht; sonst sieht man in den Plaques die schon oben geschilderten, teilweise in schönen Violettnuancen sich färbenden amorphen Einlagerungen; hin und wieder sind innerhalb der Plaques Glia- und Gefäßwandkerne, Glia- und gelegentlich spärliche adventitielle bindegewebige Fibrillen imprägniert. Man sieht keine durch die Plaques durchlaufenden Achsenzylinder. Außerhalb der Plaques, um diese herum, liegen zahlreiche Gliakerne und -fasern, gelegentlich auch die oben geschilderten Bindegewebsbestandteile. Zwischen den beiden geschilderten Typen der Plaques gibt es jedoch alle möglichen Übergänge. Als ziemlich große Seltenheit kommen gelegentlich in den Plaques mit dem Bielschowskyschen Verfahren imprägnierte Ganglienzellen — bzw. die aus veränderten Fibrillen bestehenden Reste derselben — zur Darstellung. Das oben beschriebene nadelförmige Aussehen der Plaques kommt auch bei Bielschowskyschen Präparaten zur Beobachtung. Schließlich sieht man noch eine andere Form: kleine homogene, ziemlich intensiv gefärbte Plaques, welche manchmal nur der Größe eines gewöhnlichen Amyloidkörperchens entsprechen, aber auch einen beträchtlichen Umfang erreichen können.

Von den Ganglienzellen zeigen einige keine wesentliche Abweichungen vom Äquivalentbilde; vereinzelte entsprechen dem Typus einer chronischen Erkrankung. Seltene Zellschatten. Sonst sind die Erkrankungsformen, welchen man öfters begegnet, folgende: sowohl in Alkohol- als in Herxheimerschen Präparaten die bekannten Bilder, welche durch eine erhebliche Fettanhäufung entstehen; in Alkoholpräparaten (Toluidinblaufärbung) eine besondere Veränderung, welche in dem Auftreten einzelner, oft aber sehr zahlreicher, ganz dunkel gefärbter kleiner basophiler Schollen im Zelleib und besonders in den Fortsätzen besteht. Mit diesen Veränderungen im Zelleib gehen regressive Erscheinungen: dunkle Färbung und Schrumpfung des Kernes einher. Von manchen Zellen sind nur solche Schollenanhäufungen übrig geblieben. Sowohl diese als andere in verschiedener Weise veränderte Ganglienzellen sind von einer Häufung von Trabantzellen umgeben. Manche Zellen geben sich nur durch besondere fibrilläre Gebilde kund: zwischen den einzelnen, oft ganz scharf hervortretenden Fibrillen besteht eine glasige, sich ganz eigentümlich, in Toluidinpräparaten metachromatisch färbende Substanz (Tafel XXVIII, Fig. 1, 2, 3).

In derartigen Zellen zeigt der Kern, wenn er überhaupt noch vorhanden ist, (eventuell das Kernkörperchen), einen sehr stark veränderten Zustand; öfters liegen Gliakerne zwischen den Fibrillen.

In Bielschowskyschen Präparaten bieten manche Zellen unwesentliche unsicher zu interpretierende Veränderungen, andere zeigen mangelhaft dargestellte Fibrillen (unvollkommene Imprägnation?), andere lassen die gewöhnlich bei starker Fettentartung der Ganglienzellen zu beobachtenden Fibrillenbilder erkennen; bei $^1/_5$ oder $^1/_6$ der gesamten imprägnierten Zellen treten aber ganz eigentümliche Fibrillenbilder zutage.

Es ist unmöglich, eine Beschreibung aller Bilder, denen man begegnet, zu geben: sie sind in der Tat die verschiedenartigsten,

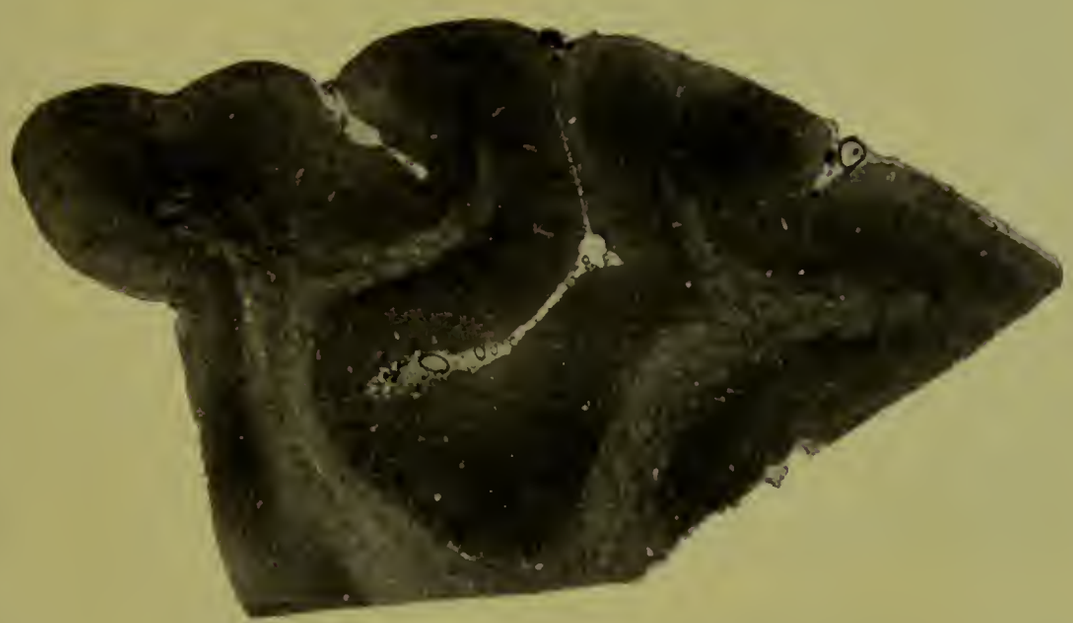


Fig. 4. Aus dem Falle I. Gegenden der S. calcarina. Alkoholfixierung; Färbung mit Eisenhämatoxylin nach Heidenhain. Stellt bei schwacher Vergrößerung das gesamte Aussehen einer Hirnwindung dar, bei welcher die von Alkoholfixierung extrahierten sodann niedergeschlagenen Stoffe auf die weiße Substanz beschränkt sind. Mikrophotographie. Vergrößerung 6 D. (Bei der Reproduktion auf $^1/_2$ reduziert.) Vgl. Fig. 5 u. 6. Vgl. Text p. 346.

verwickeltsten Gebilde, welche man sich vorstellen kann; manchmal liegen dicke Fibrillen scheinbar nur in der Peripherie der Zelle; läßt man aber die Mikrometerschraube spielen, so kommt man immer zu unentwirrbaren Fibrillenzusammenlagerungen. Auch bei dem Spielen der Mikrometerschraube bekommt man den Eindruck, als ob einzelne dunkel gefärbte Fibrillen sich in eine Unzahl viel dünnerer auflösen ließen. In einigen Zellen sieht nur ein Teil der Fibrillen deutlich dicker als normal aus, während die übrigen, manchmal sehr unvollständig, manchmal überhaupt nicht vom Silbernitrat imprägniert sind. Von diesen Zellen geht man jedenfalls in ununterbrochener Reihe zu denjenigen über, welche scheinbar ausschließlich aus den veränderten Fibrillen bestehen, die dann in Knäueln oder in der Form eines

Halbmondes oder Korbes zusammenliegen. Die in der Tafel XVII enthaltenen Abbildungen vermögen leider eine nur mangelhafte Vorstellung von diesen verwickelten Verhältnissen wiederzugeben.

Zwischen den verdickten Fibrillen liegen oft Glia-, seltener Ganglienzellenkerne; das letztere Bild kommt öfters bei denjenigen Zellen vor, welche bloß vereinzelte verdickte Fibrillen enthalten. In einzelnen Fällen ist es ganz schwer festzustellen, ob es sich um veränderte Ganglienzellenkerne oder vielmehr um Gliakerne handelt. Diese verdickten Fibrillen zeigen nun die weitere Eigentümlichkeit, daß sie ganz leicht mit den verschiedensten Mitteln zu färben sind; z. B. mit Eisenhämatoxilin, mit Anilinblau, mit Licht- und Methylgrün, mit Toluidinblau.

Gefäße und Glia. Die Gefäße zeigen überall einen geschlängelten Verlauf; das Kaliber wechselt dabei in sehr auffälliger Weise. Beide Erscheinungen sind sicher teilweise von der Schnittrichtung unabhängig. Die Endothelschicht ist in Kapillaren deutlicher als normal gefärbt. Im adventitiellen Raum viele fettenthaltende, überwiegend fixe Bindegewebszellen. Seltene Endothelsprossen bzw. neugebildete, noch lumenlose Gefäße, welche aber deutlich als solche sowohl in Toluidinblaupräparaten als in Übersichtspräparaten — etwa 30 μ dicken und nach der Weigertschen Elastikafärbung behandelten — zu erkennen sind. Elastika im allgemeinen etwas verdickt: sonst keine sicheren Veränderungen derselben. Nicht gerade häufige, aber doch deutliche Gefäßpakete. Mehr als sechs Gefäße enthaltende Pakete habe ich nicht gesehen. In van Gieson schen Präparaten tritt oft die Wand der kleinen Arterien und der Kapillaren stark — nicht aber ganz leuchtend — rot gefärbt, hervor: durch Abblenden kann man in der scheinbar manchmal sehr verdickten Gefäßwand einen — wenn auch unbestimmten — fasrigen Bau erkennen. Wendet man aber feinere Färbungen des Bindegewebes, z. B. das zu diesem Zwecke modifizierte Bielschowskysche oder das Mallorysche Verfahren an, so treten um alle großen, mittelgroßen und kleinen Gefäße herum dicke quer- und längsgeschnittene Faserbündel hervor, in welchen die einzelnen Fasern gut zu verfolgen sind. In Mallory-schen Präparaten (Formolfixierung: Nachbehandlung in 1 proz. Chromsäure: Paraffineinbettung: Schnittdicke höchstens 3 μ) sind sehr deutlich blau gefärbte dicht aneinander liegende Faserbündel rings um die Gefäße zu sehen: die Intima färbt sich von diesen kollagenen Fasern ganz verschieden. Wir haben es also hier mit einer Verdickung der bindegewebigen Adventitia zu tun. Daß hinsichtlich der beschriebenen, auf alle Windungen ungefähr gleich ausgedehnten Befunde, Verschiedenheiten zwischen Hirnrinde und -Mark bestehen, habe ich nicht feststellen können.

Massenhafte stäbchenähnliche Elemente, vorwiegend vom kurzen Typus, finden sich sowohl in der grauen als in der weißen Substanz; viel seltener sind echte, lange Stäbchenzellen, manchmal zeigen sie ganz reichliches Protoplasma. Die letzteren finden sich fast nur in

der grauen Substanz. Verfettung kommt ganz deutlich sowohl in positiven als in negativen Bildern nicht nur im Protoplasma, sondern auch in Stäbchenzellenkernen vor (Tafel XVIII, Fig. *s*). Ziemlich oft sieht man eine kettenartige Anordnung von einzelnen Kernen. Daß es sich um dicht aneinander liegende quergeschnittene Stäbchenzellenkerne handelt, scheint mir unwahrscheinlich (Tafel XVIII, Fig. *m*). Ebenso oft kommt auch eine kettenartige oder irgend eine anders gestaltete Zusammenfügung von Stäbchen- mit Gliazellen vor. Man beobachtet oft solche Gruppen von ganz verschiedener Form, welche aus Gliazellen und stäbchenähnlichen Elementen bestehen (aus Glia- und Stäbchenzellen bestehende Rasen); sie kommen jedoch am häufigsten in der subpialen und in den ersten zwei Zellschichten vor, welch letztere, wie wir sahen, stark zerstört sind. Auch bei solchen Gruppen überwiegt jedoch stark der kurze Stäbchenzellentypus (Tafel XVIII, Fig. *c*, *t*). Deutliche erhebliche diffuse Verstärkung der Gliaoberflächenschicht, welche drei bis viermal breiter als normalerweise, von der gewucherten Pia gut abgegrenzt ist. Kein Hineinwuchern der Gliafasern in die Pia.

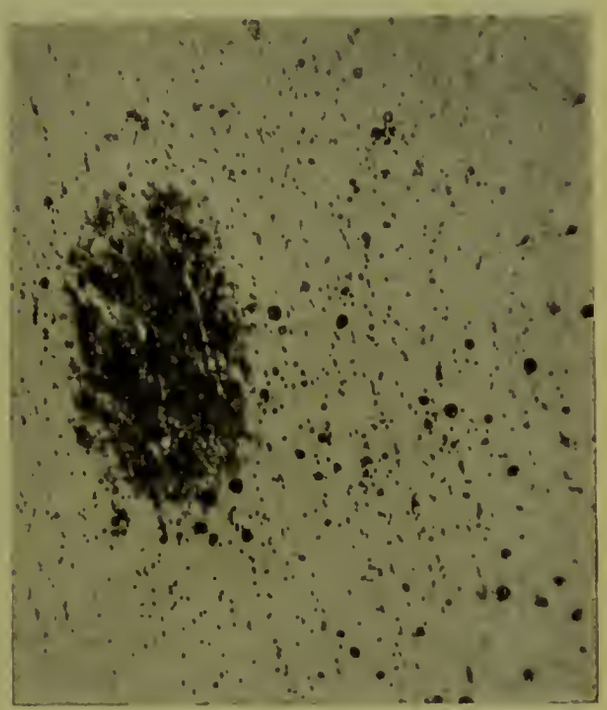


Fig. 5. Aus dem Falle I. Hirnmark; Toluidinblaufärbung. Die vom Alkoholfixierung extrahierten, sodann niedergeschlagenen Stoffe liegen meistens in der weißen Substanz, teils in Häufen, teils in einzelnen Schollen und werden tief teilweise metachromatisch von Toluidinblau gefärbt. Vgl. Fig. 6. Mikrophotographie. Zeiss' Objektiv D. Projektionsokular 2. (Bei der Reproduktion auf $^1/_2$ reduziert.) Vgl. Text p. 346.

Zahlreiche große Spinnenzellen und grobe Gliafasern kommen massenhaft in den normalerweise Gliazellen und -fasern enthaltenden Rindenschichten vor; solche finden wir jedoch auch in den von solchen Elementen normalerweise freien Rindenschichten. Verhältnismäßig ist die Verstärkung der subpialen Schicht viel erheblicher als diejenige des perivaskulären Gliafilzes. In Alkoholpräparaten zeigen sich sowohl in der grauen als in der weißen Substanz außer den bekannten progressiven (helle Färbung mit großem deutlichen Chromatingerüst) und regressiven Gliakernveränderungen, viele stark dunkelgefärbte chromatinreiche Gliakerne (Tafel XVIII, Fig. 9, 10). Um diese Zellenkerne herum liegen sehr oft vereinzelte dunkle, von Toluidinblau metachromatisch gefärbte Schollen. In diesen Zellen hat das Protoplasma das bekannte ringförmige, normalerweise in der weißen Substanz vorkommende Aussehen (Tafel XVIII, Fig. 10). Die Gliahyperplasie ist eine

diffuse und erheblicher in der grauen als in der weißen Substanz. Von einer herdförmigen Wucherung kann man in der grauen Substanz nur insofern reden, als man in gut gelungenen Gliapräparaten um die oben beschriebenen hellen Plaques herum eine Häufung von Gliafasern und -kernen, dazwischen auch zahlreiche stäbchenähnliche Elemente (Tafel XVIII, Fig. 6*a*; Tafel XX, Fig. 4) sieht. Die Gliafasern sind so stark verdickt, daß sie in Alkoholpräparaten selbst mit Toluidinblau leicht zu färben sind. In diesen Präparaten tritt auch deutlich gefärbt das Spinnenzellenprotoplasma hervor. Zum Studium dieser Verhältnisse sind andere Gliafärbungen eher als diejenige der fasrigen Glia geeignet (siehe unten, Fall B (III)). Um die Plaques herum sind mittels Indigokarmins usw. schöne amöboide Gliazellen mit reichlichem Inhalt darstellbar. Ganz spärliche Amyloidkörperchen finden sich in der Rinde.



Fig. 6. Aus dem Falle I. Alkoholfixierung; Färbung mit Eisenhämatoxylin nach HEIDENHAIN; Nachfärbung mit Chromotrop 2 R. Hirnmark. Stellt ungefähr das Negativ des in Fig. 5 wiedergegebenen Bildes dar. Die scheinbaren Lücken sind nicht leer; sie enthalten einen durch Chromotrop 2 R schlecht darstellbaren Stoff. Wendet man keine Nachfärbung an, so erscheint dieser Stoff kaum vom Eisenhämatoxylin gefärbt. Mikrophotographie. Zeiss' Objektiv D, Projektionsokular 2. (Bei der Reproduktion auf $^3/_5$ reduziert.) Vgl. Text p. 346.

Kleinhirn, Hirnstamm und Rückenmark.

Betreffs der lipoiden Substanzen in Ganglien-, Glia-, Gefäßzellen und Gefäßscheiden bieten im großen und ganzen das Kleinhirn, der Hirnstamm und das Rückenmark dieselben Befunde wie die Hirnwindungen. Ziemlich erhebliche Pigmentanhäufungen treten in den Vorderhornrückenmarkszellen hervor; kugelige und andere durch Pigmentanhäufung bedingte Erweiterungen der Zellfortsätze kommen nicht zur Beobachtung. Die Gliawucherung sowohl als die einfache bindegewebige Piaverdickung ist weniger ausgesprochen

als in den Hirnwindungen. Weder die Bielschowskysche noch eine der übrigen angewandten Methoden hat irgendwo die in den Hirnwindungen beobachteten Plaques und Fibrillenveränderungen nachgewiesen. In Bielschowskyschen Präparaten sieht man hauptsächlich Veränderungen der Fibrillen dort, wo in den Zellen reichlich Pigment enthalten ist. Das beschriebene Aussehen der kollagenen Fasern um die Gefäße herum tritt im Rückenmark noch deutlicher als im Gehirn zutage. Mit der Marchischen und mit der Weigertschen Methode erkennbare Strangdegenerationen sind nirgends zu sehen. Eine peripherische Fasernlichtung im Rückenmark ist wohl auf Einwirkung der Formolfixierung zurückzuführen. Amyloidkörperchen etwas zahlreicher als in der Hirnrinde, besonders in der Rückenmarksperipherie, immerhin aber in keiner erheblichen Masse.

Fall II.

R. M., Korbmacher, 45 Jahre alt, wird am 21. September 1907 in die psychiatrische Klinik aufgenommen.

Ein Bruder desselben soll nicht recht gescheut sein. Pat. selbst sei immer kränklich gewesen; habe nicht viel getrunken. Luetische Infektion bestritten: drei gesunde Kinder; keine Frühgeburt der Frau. Vor ca. 10 Jahren eine Hornhautentzündung. Seit 1899 verändert. Konnte nicht mehr arbeiten, weil er angeblich nicht mehr sehen konnte. Vergaß alles; wenn er sein Werkzeug irgendwohin gelegt hatte, konnte er es wenige Minuten später nicht mehr finden; schimpfte dann die Kinder, sie hätten es ihm weggenommen. Geriet leicht über Kleinigkeiten in Erregung; lärmte und schrie; rannte mit dem Kopfe gegen die Wand oder die Bettstelle; konnte in der letzten Zeit gar nichts mehr leisten, da er alles, was er anfing, verkehrt machte; konnte seit einiger Zeit den Urin nicht mehr halten; pißte ins Zimmer und in die Hosen. Nie Anfälle mit Bewußtseinsverlust. In den letzten Tagen aber öfters krampfartiges Zusammenziehen der Füße und der Hände. Sagte öfters: „ich kann Euch nicht mehr ernähren; das Beste ist ich gehe ins Wasser, damit Ihr wenigstens allein seid.“ Oft Klagen über Kopfweh.

21. September 1907. Klein, schlecht genährt, seinem Alter entsprechend (45 Jahre) aussehend. Innere Organe ohne pathologischen Befund. Patellarsehnenreflexe lebhaft, Sensibilität intakt; Pupillen sehr eng; reagieren träge auf Licht und Konvergenz. Grobschlägiger Tremor der Hände, Zungenmuskulatur in ständiger Unruhe. Sprache schmierend mit deutlicher Artikulationsstörung; zeitlich und örtlich vollständig desorientiert. Kann ganz einfache Rechenexempel nicht lösen: $2 \times 6 = 14$; $3 \times 6 =$. . „da müßte ich schon wieder aufschreiben; da stehe ich da wie ein Ochs“.

Wie heißt der Kaiser von Deutschland? „Der Name fällt mir nicht ein.“

Der Prinzregent von Bayern? „Leopold."

Eine dreistellige Zahl, die ihm zu merken aufgegeben wird, hat er schon nach einer halben Minute vergessen. Er erzählt, daß er seit $1^1/_2$ Jahren nichts mehr arbeiten könne, daß er alles verkehrt mache. Mit dem Lesen und Schreiben stehe er wie ein Ochse vor dem Berg. — „Tausend Mark könnten Sie mir zahlen und ich kann nicht schreiben." — Stimmen habe er nie gehört. Auch habe er nie sich beeinflußt gefühlt.

9. Oktober 1907. Heftige Angstzustände. Sieht den Teufel in der Ecke; betet laut und versteckt sich im Bett.

25. Oktober 1907. Andauernd ängstlich, gedrückt, weint oft.

30. Oktober 1907. Findet einzelne Sachbezeichnungen nicht: Ring = „das ist so zum hineinstecken, fällt mir schon wieder ein — ein Fingerhut"; kann eine kleine Geldsumme nicht zusammenzählen.

11. November 1907. Dauernd hochgradig ängstlich. Versteckt sich unter die Bettdecke, schimpft vor sich hin. Läuft dem Arzt bei der Visite nach und drängt mit ihm aus dem Saal; sieht den Teufel in der Ecke stehen. Ist andauernd zugänglich, aber zeitlich und örtlich desorientiert, klagt darüber, daß ihm das Denken so schwer falle, daß er sich auf nichts mehr besinnen könne. Schrift ataktisch mit Auslassungen von Buchstaben, verkehrten Buchstaben und ganz unverständlichen Schriftzeichen.

Keine Vermehrung der Zellen in der Zerebrospinalflüssigkeit (3 Zellen im Kubikmillimeter). Die Untersuchung des Blutserums ergab keine Komplementablenkung. Pulsdruck 90—105.

18. November 1907. Unverändert; dauernd ängstlich, nach Eglfing überführt.

21. November 1907. Dauernd ängstlich, verwirrt. Geht stundenlang im Saal herum; findet sein Bett nicht. Nahrungsaufnahme macht oft Schwierigkeiten. Unrein.

22. November 1907. Schmiert mit Kot, hat kein Gefühl dafür.

30. November 1907. Gibt auf Fragen kaum Antwort. Klagt oft vor sich hin. Gänzlich desorientiert.

14. Januar 1908. Epileptiformer Anfall mit initialem Schrei, tonischen und klonischen Krämpfen.

27. März 1908. Wenig zugänglich. Versteckt sich unter der Decke. Rascher körperlicher Zerfall.

3. April 1908. Exitus letalis.

Zusammenfassung.

Bei einem 40jährigen Manne langsam zunehmende geistige Störung, in welcher von vornherein Ausfallserscheinungen bemerkbar sind: Vergeßlichkeit, die sich im Laufe der Jahre zu einer schweren Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörung mit völliger zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit ausbildet, zunehmender Intelligenzdefekt,

Erschwerung im Finden von Sachbezeichnungen. Anfangs starke Reizbarkeit, später heftige Angstzustände mit Gesichtstäuschungen. Langes Erhaltenbleiben eines Krankheitsgefühles.

Schwäche der Blase, träge Pupillenreaktionen, Zittern der Zunge und der Hände, schmierende Sprache, ataktische Schrift, Auslassungen von Buchstaben, verkehrte Schriftzeichen.

Schon vor der Anstaltsaufnahme krampfartiges Zusammenziehen der Hände und Füße, kurz vor dem Tode epileptiformer Anfall.

Nach achtjähriger Krankheit Exitus letalis in zunehmendem Marasmus.

Die Möglichkeit der Untersuchung des Gehirns verdanken wir der Liebenswürdigkeit der Ärzte der Anstalt in Eglfing.

Fixierungsflüssigkeiten: 96 ⁰ Alkohol; 10 proz. Formollösung. Im großen und ganzen stimmt der mikroskopische Befund dieses Falles mit dem oben beschriebenen überein. Es werden deswegen nur einige nennenswerte Unterschiede besonders hervorgehoben.

Keine deutliche Arteriosklerose der großen Hirngefäße. Der Reichtum der fettähnlichen Substanzen in der Pia, in den Gehirnwindungen, im Kleinhirn und im Hirnstamm entspricht ungefähr demjenigen, welcher für den vorigen Fall angegeben worden ist. Schöne, fettenthaltende Gliazellen sind gut von Eisenhämatoxylin gefärbt. (Tafel XIX, Fig. 10, 11, 12, 13.) Etwas stärker ist die einfache bindegewebige Piaverdickung; ebenso ist die Unordnung der Zellenarchitektonik etwas ausgeprägter. Diese Unordnung tritt z. B. sehr schön im Parietallappen hervor. (Tafel XXI, Fig. 1.) Von den oberen Zellenschichten sind hier kaum mehr Spuren zu sehen; in Alkoholpräparaten zahlreiche Gliakerne, dem Untergang massenhafter Ganglienzellen entsprechend. Von den großen Pyramiden bleiben — in vielen Windungen — nur vereinzelte Elemente übrig. Spärliche Ganglienzellen in trüber Schwellung; viel häufiger als im vorigen Falle begegnet man typischen sklerotischen Elementen. Kleine Häufungen von fünf bis sechs und mehr nebeneinander liegenden sklerotischen Ganglienzellen kommen sehr oft zur Beobachtung. Ebenfalls stärker ausgeprägt als im vorigen Falle ist das beschriebene besondere Aussehen der chromatischen Substanz; ganze Mikroskopfelder sind oft von solchen kettenartig angeordneten, verschieden großen, scharf gefärbten, runden Schollen, welche der Richtung der Zellenfortsätze entsprechen, durchzogen. Stellen, an denen dieses besondere Zellenaussehen überwiegt, welchseln ab mit solchen, an welchen der Typus der Zellsklerose vorherrscht. Markfaserpräparate zeigen keinen wesentlichen Unterschied von der für den vorigen Fall gegebenen Beschreibung. Dasselbe gilt für die Präparate, welche zur Darstellung der faserigen Glia angefertigt worden sind. Nur tritt in diesem Falle die scharfe Abgrenzung der Gliafasern von der Pia noch

deutlicher hervor. Das Bild einer sog. Membrana limitans ist oft ununterbrochen in ganzen Mikroskopfeldern zu verfolgen. Gefäßzustand, Gefäßpakete, Gefäßsprossen, Elastika usw. wie im vorigen Falle.

Auch betreffs der Plaques (Tafel XXII, Fig. 2), der besonderen Neurofibrillenveränderung und der Häufigkeit ihres Vorkommens könnte man nur die gegebene Beschreibung wiederholen. Nur sei hervorgehoben, daß in diesem Falle die Zellen mit vollständig veränderten verwickelten Fibrillen im Vergleich zu denjenigen überwiegen, bei welchen nur einzelne Fibrillen verdickt erscheinen. Auch hier habe ich „normale" Fibrillenbilder selten gesehen, ebenso selten normale Fibrillen neben veränderten in derselben Zelle.

Sowohl Plaques als veränderte Fibrillen fehlen außerhalb der Hirnrinde vollständig.

Rückenmark: nicht eingelegt.

Fall III.

Frau B. A., 65 Jahre alt, wird am 9. März 1907 in die psychiatrische Klinik aufgenommen.

Schwester geisteskrank. Pat. selbst soll immer gesund gewesen sein; war verheiratet; in der Ehe keine Kinder; kein Abgang. Seit 15 Jahren Ödem der Beine. Führte seit dem Tode ihres Mannes vor 15 Jahren ganz tadellos eine Likörfabrik. Vor drei Jahren wegen Geisteskrankheit entmündigt. Die Krankheit soll kurz vorher begonnen haben. Nie Schwindel oder Schlaganfälle. Verlor allmählich ihr Gedächtnis und ihren Verstand; schenkte alles her. Kannte sich in Zeit und Ort nicht aus; kannte ihre Umgebung nicht; schien verwirrt; in der letzten Zeit aufgeregter. Redete viel; schrie laut.

9. März 1907. Sieht ihrem Alter (65 Jahre) entsprechend aus. Auffallend klein. Breite Nase mit eingesunkenem Nasenrücken; starkes gedunsenes Gesicht, sehr spärliche Haare, kurze dicke Finger; etwas kretinenhaftes Aussehen. Lichtreaktion der Pupillen vorhanden, aber gering; akkomodative Reaktion nicht zu prüfen. Patellarreflex vorhanden. Unterschenkel hochgradig geschwollen. Elephantiasisartige Hautverdickung. Kann sich nur sehr schwer fortbewegen; zeigt aber keine Lähmung. Herzaktion regelmäßig. Wegen starken Widerstrebens ist eine genauere Untersuchung nicht möglich. Im Urin Spuren von Eiweiß. Sehr lebhaft, heiter, euphorisch, redet in einem fort: „Gutele, Memele, Mutele, ja gute, Memele, Mutele, ja so schön, so schön, so schönele". Anderes ist nicht aus ihr herauszubringen. Auf alle Fragen antwortet sie mit Wiederholung der obigen Worte. Auch wenn man ihr Gegenstände zeigt, sagt sie nur immer: „Gutele, schönele".

10. März. Befolgt heute verschiedene an sie gerichtete Aufforderungen, so daß man sich überzeugen kann, daß sie hört und versteht. Dagegen gebraucht sie selbst einige paraphasische Wendungen: z. B. „Schnäutzer" statt Taschentuch. Dazwischen kommt

sie immer wieder in dieselben ständig wiederholten Reden: „Mutele, Mamele, Mutele, Gutele“. Zuweilen macht sie eigentümliche schmatzende Bewegungen und wirft dem Arzt Kußhändchen zu. Das Essen muß ihr eingegeben werden, sie leistet dann aber keinen Widerstand.

15. März. Unter Bettruhe und diuretischen Arzneien haben sich die Ödeme stark zurückgebildet. Leichte Bronchitis.

21. März. Schläft sehr viel, auch am Tage. Psychisch unverändert. Wiederholt noch immer dieselben Reden. Nach Eglfing überführt.

22. März. Auffallend läppische Euphorie. Schwätzt immer dieselben Worte vor sich hin.

23. März. Fiebert; ist benommen. Links hinten unten Dämpfung.

24. März: Exitus letalis.

Zusammenfassung.

Soweit die anamnestischen Angaben vorliegen, erkrankte die Frau anfangs der 60. Jahre, sie verlor ihr Gedächtnis, war zeitlich und örtlich unorientiert, verkannte ihre Umgebung.

Bei der Aufnahme in die Klinik euphorisch und verblödet, wiederholt hartnäckig und unablenkbar einige kindlich klingende Worte. Andeutung von paraphasischen Wendungen.

Träge Pupillenreaktion. Nephritis und elephantiasisartige Hautverdickung. Mit 65 Jahren exitus letalis unter den Erscheinungen einer Pneumonie.

Teile des Gehirns wurden uns von den Ärzten in Eglfing zur Untersuchung überlassen.

Fixierungsflüssigkeiten: 96° Alkohol, 10proz. Formollösung; Weigertsche Gliabeize mit Formolzusatz.

Große Hirngefäße, Pia, Reichtum und Lage der fettähnlichen Substanzen usw. wie in den beiden vorigen Fällen. Der Grad der Störung der Rindenarchitektonik ist in den verschiedenen Windungen schwankend: in den höheren Graden erreicht er dasselbe Maß wie in den Parietalwindungen des Falles II. Sowohl die Plaques als die besondere Fibrillenveränderung zeigen keinen wesentlichen Unterschied von den vorher beschriebenen. Es kamen hauptsächlich folgende neue Färbungsmethoden in Betracht: 1. Möglichst dünne Gefrierschnitte werden leicht angesäuert (5—6 Tropfen Eisessig in einer Schale Aqua destillata), in altem verdünnten Ribbertschen Hämatoxylin einige Minuten lang gefärbt. Nach Auswaschung und Aufhellung in Karbolxylol schließt man die Schnitte in Kanadabalsam ein. 2. Möglichst dünne Gefrierschnitte werden in gesättigter wäßriger Phosphormolybdänsäurelösung etwa 12 Stunden lang gebeizt und, nach sorgfältiger Auswaschung, etwa eine Stunde lang in dem Mann-

schen Eosin-Methylblaugemisch gefärbt. Sodann wäscht man die Schnitte in destilliertem Wasser ab und überträgt sie in 96 °igen Alkohol, worin sie bleiben, bis kein Eosin mehr abgeht; Alkohol, Xylol, Kanadabalsam. Bei Anwendung der beiden mir von Herrn Dr. ALZHEIMER empfohlenen Methoden habe ich sehr lehrreiche Bilder bekommen: schon bei schwacher Vergrößerung traten die Plaques mit größter Deutlichkeit hervor (Tafel XXI, Fig. 2). Sie werden vom RIBBERTschen Hämatoxylin intensiv violett gefärbt; dabei treten aber die schönsten Farbennuancen zutage. Mit dem MANNschen Gemisch

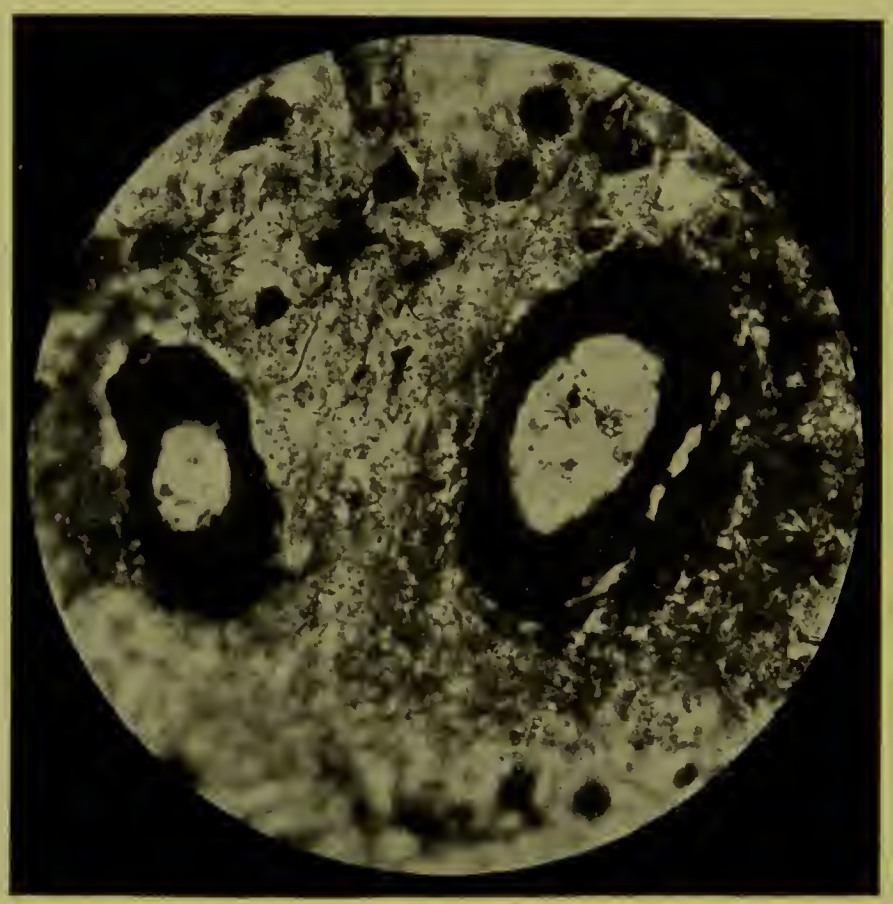


Fig. 7. Aus dem Falle III. Fixierung in der WEIGERTschen Gliabeize; Färbung mit RIBBERTschem Hämatoxylin. Ziemlich große Gefäße aus der Hirnrinde mit Einlagerungen um dieselben. Mikrophotographie. (Bei der Reproduktion auf $^3/_5$ reduziert.) Zeiss' apochrom. Ölimmersion 2 mm. Projektionsokular 2.

ist der größte Teil und der Hintergrund der Plaques, ebenso mit verschiedenen schönen Farbennuancen, blau gefärbt; ist aber die Differenzierung richtig gelungen, so sehen besonders die Gliafasern violett bis eosinrot aus und bieten einen eleganten Kontrast zur blauen Kern- und Protoplasmafärbung. Die schon beschriebenen in den Plaques enthaltenen Substanzen schwer bestimmbarer Form werden — wenn überhaupt vorhanden — vom Eosin leuchtend rot gefärbt: ein minimaler Teil derselben färbt sich grün. Außerdem

tritt in den sonst größtenteils strukturlosen Plaques das oben erwähnte nadelförmige Aussehen ganz deutlich hervor. Man kann in einer sozusagen vollständigen Plaque drei Teile unterscheiden:

1. Einen zentralen ungefähr homogen dunkel gefärbten Teil, welcher, wenn auch in verschiedener Färbung, der in Tafel XX, Fig. 15 gegebenen Abbildung entspricht.

Um diesen herum

2. einen konzentrischen Ring; nur in diesem Ring liegen die Gebilde schwer bestimmbarer Form und die Gliafasern.

3. Die aus Gliafasern entstehende dritte konzentrische Schicht. Da die beiden oben angegebenen Methoden die fasrigen sowohl als die protoplasmatischen Gliabestandteile in sehr eleganter Weise darstellen, so ist es in diesen Präparaten am leichtesten festzustellen, daß der größte Teil der fasrigen Gebilde, welche in den zwei konzentrischen Ringen vorkommen, aus Gliafasern besteht, daß sie bzw. aus den in der dritten Schicht und im angrenzenden Gewebe liegenden gewucherten Gliazellen herstammen (Tafel XXIII, Fig. 2). Von hier dringen sie zwischen die amorphen Ablagerungen hinein. Es kommt außerdem, wenn auch viel seltener, ein anderer Plaquetypus zur Beobachtung, nämlich ein solcher, bei welchem der ad 2 beschriebene Teil fehlt und die Gliaeinkapselung direkt den ad 1 beschriebenen zentralen Teil umfaßt.

Was die um die Gefäße herumliegenden Plaques betrifft, so scheinen einige sich dem Gefäßverlauf anzupassen (Tafel XXIII, Fig. 4), so daß das ganze Gefäß von einer Art Muff mit unregelmäßigen Konturen umfaßt erscheint. Größtenteils liegt diese eigenartige Substanz außerhalb der Adventitia: seltener kommen scheinbar zwischen den einzelnen adventitiellen Fasern spärliche meistens abgerundete Körperchen oder auch eine diffus auftretende Substanz vor, welche morphologisch und tinktoriell der außerhalb der Adventitia liegenden Hauptmasse gleichen. Von der oben beschriebenen Schichtung kann in diesen um die Gefäße herumliegenden Plaques keine Rede sein; in dem gelockerten Plaqueinhalt sind jedoch manchmal Substanzen schwer bestimmbarer Form, spärliche Kerne und Gliafasern zu erkennen, bzw. erscheinen die Plaques von einem Gliafilz eingekapselt. Überall aber, wo diese Massen um die Gefäße herum liegen, ist kein perivaskulärer Raum (sog. Nisslscher Schrumpfraum) zu erkennen. In der Mehrzahl der Fälle erscheint die Gefäßwand nicht vollständig, sondern nur teilweise von den Plaques sowohl in Quer- als in Längsschnitten umfaßt. Ob eine Prädilektionsstelle für besondere kleine oder große Gefäße besteht, konnte nicht festgestellt werden. Sehr oft sah ich solche Plaques um die großen aus der Pia in die Hirnrinde hineindringenden Gefäße; sie kommen jedoch ebenso um die Kapillaren herum vor.

Bezüglich der allgemeinen Ausbreitung gilt die schon angegebene Beschreibung.

Kleinhirn und Hirnstamm wie im vorigen Falle, Rückenmark nicht eingelegt.

Fall IV.

Schl. L., Landgerichtssekretär, 63 Jahre alt.

Bruder geisteskrank. In früheren Jahren erheblicher Trinker. Gonorrhöe; 1870 Lues. Seit 1872 rückenmarksleidend. Gefühl von Taubsein und Schwere in den Beinen, zeitweise unwillkürlicher Urinabgang.

1902 suchte er wegen seinem Rückenmarksleiden das Krankenhaus auf. Er sieht noch mehr als seinem Alter entspricht senil aus; Hautfarbe an Kopf und Hals hellgraublau (ist früher lange Zeit mit Arg. nitricum behandelt worden); rechte Pupille weiter als die linke, Pupillenreflexe erhalten. Am harten Gaumen eine Narbe. An den oberen Extremitäten und an den unteren schwere Koordinationsstörungen. Muskel- und Lagegefühl sehr vermindert. Kniephänomene erhalten. Keine Parästhesien. Rombergsches Zeichen. Ist meistens zufrieden und heiter. Gibt freundlich und in geordneter Weise Auskunft. Dabei außerordentlich gedächtnisschwach. Sobald man ihn sich selbst überläßt, fängt er in einer hohen Stimme halblaut zu sprechen an, den Blick nach der Decke oder zum Fenster gewandt. Er gestikuliert lebhaft dabei, lacht und schimpft zeitweilig und fährt sich in ganz stereotyper Weise mit der Hand ins Gesicht und über die Haare. Er spricht dabei mit seinem Gerichtspräsidenten; hält selbst Gerichtssitzungen ab, wobei er dann meistens den Angeklagten zum Tode verurteilt und einen oder den anderen aus dem Zuhörerraum hinauswerfen läßt. Manchmal unterhält er sich auch mit früheren Liebschaften, spricht mit alten Bekannten aus der Studentenzeit, erklärt eine Person für eine Hure, entgegnet auf Einwendungen, die er zu hören scheint, oder verwahrt sich gegen Zumutungen, die an ihn gestellt werden. Er glaubt, daß Sommer sei, daß er schon ein halbes Jahr da wäre. Er wird wegen seines Geisteszustandes am nächsten Tage in die psychiatrische Abteilung verlegt. Zu dem körperlichen Befund ist nachzutragen, daß dort eine grobe Herabsetzung der Kraft der Beine und eine geringe Schmerzempfindlichkeit am rechten Bein festgestellt wird. Er leidet während seines Aufenthaltes viel an Diarrhöen, schmiert sich mit Kot ein und unterhält sich fast andauernd laut mit den Stimmen, die er hört.

Am 20. Juni 1904 wird er unverändert nach der Irrenanstalt Karthausbrüll überführt.

Bei der Aufnahme werden die Patellarreflexe als abgeschwächt gefunden; die Pupillenreaktion ist träge. Er konfabuliert allerlei zusammen: er sei nicht pensioniert, ein Bekannter von ihm sei Bischof. Spricht fortwährend mit seinen Stimmen. Außerordentlich starke Erinnerungsdefekte. Starke Störungen der Merkfähigkeit. Weis nichts mehr von seinem Aufenthalte im Münchener Krankenhause, seiner 30jährigen Tätigkeit als Beamter.

10. Oktober 1904. Patellarreflexe nicht mehr auszulösen. Hochgradigste Gleichgewichtsstörung bei Augenschluß. Zunehmende Ataxie. Starke Euphorie.

10. März 1905. Schwächezustand nach einem Bad, erholt sich rasch wieder.

13. Dezember 1905. Zunehmender Strabismus divergens.

2. März 1906. Gang immer unbeholfener. Liegt ständig zu Bett.

3. April 1906. Eitriger Blasenkatarrh.

25. August 1906. Zunehmend hinfällig. Plaudert noch immer den ganzen Tag vor sich hin mit seinen Stimmen.

31. Dezember 1906. Subnormale Temperatur. Puls kaum mehr fühlbar.

1. Januar 1907. Exitus letalis.

Sektionsbefund.

Alte ausgeheilte Spitzentuberkulose. Alte Schrumpfniere. Balkenblase. Schädeldach sehr dick. Dura fast mit den Knochen verwachsen. Pia über die Konvexität getrübt, zum Teil mit weißen sulzigen Einlagerungen. Venen stark erweitert. Gefäße der Basis nicht sklerotisch. Seitenventrikel erweitert. Ependym des Seitenventrikels glatt, des vierten Ventrikels leicht granuliert. Am Rückenmark erscheint im Zervikalteile der linke Seitenstrang und die Hinterstränge verschmälert. Am Halsmark findet sich eine stecknadelkopfgroße sulzige Stelle; in den Lendenanschwellungen ist auf einer Ausdehnung von 5 cm die Dura verdickt, rot, mit der Pia verwachsen. In dieser Gegend erscheint der ganze Rückenmarksquerschnitt weich und zerfließlich. Eine anatomische Struktur ist nicht zu erkennen.

Zusammenfassung.

Ein 63jähriger Mann, vor mehr als 30 Jahren luetisch infiziert, leidet seit 30 Jahren an einer Rückenmarkserkrankung. Über den Anfang seiner geistigen Störung ist nichts bekannt. Jetzt zeigt er sich enorm gedächtnisschwach, zeitlich und örtlich unorientiert. Er hat lebhafte Gehörstäuschungen und versetzt sich dabei in lange zurückliegende Situationen; dabei starke Euphorie.

Schwere Störungen in Muskel- und Lagegefühl; Sensibilitätsstörungen, Schwäche in den Beinen, Incontinentia urinae.

Tod im 63. Jahre unter zunehmendem Marasmus.

Der Zentralnervensystem wurde uns in liebenswürdigster Weise von den Ärzten in Karthausbrüll zur Untersuchung überlassen.

Fixierungsflüssigkeiten 96° Alkohol; 10proz. Formollösung.

Der Reichtum an fettähnlichen Substanzen ist sowohl in der Pia als im ganzen Zentralnervensystem noch erheblicher als in den vorigen Fällen.

Einfache Piaverdickung, dem oben beschriebenen nichtinfiltrativen Typus entsprechend; daneben zahlreiche kleine, suppiale Blutungen: reaktive Erscheinungen fehlen vollständig (agonale Vorgänge?). Der Fall unterscheidet sich wesentlich von den vorigen durch die Veränderungen der großen und kleinen Gefäße. Es finden sich unzweifelhaft schwere progressive Veränderungen. Die großen Gefäße (große Äste der A. Sylvii usw.) zeigen eine ziemlich starke Intimawucherung; daneben treten spärliche, mit Fett beladene Intimazellen zutage. Deutliche progressive Erscheinungen an den kleinen Hirngefäßen: Intima verdickt, zahlreiche quer- und langgeschnittene Gefäßpakete. Es kommen oft 10—12 Gefäße enthaltende Pakete zur Beobachtung. Stellen, an denen diese progressiven Erscheinungen sehr ausgeprägt sind, wechseln ab mit anderen, an welchen sie viel weniger deutlich sind. Die bei den anderen Fällen beschriebene fasrige Verdickung der Adventitia ist weniger ausgeprägt und auf die von der Pia in die Hirnsubstanz hineindringenden Gefäße beschränkt. In Gefäßscheiden überall eine Unmasse Abbauprodukte: daneben hin und wieder ganz spärliche Lymphozyten. Die Unordnung der Rindenarchitektonik entspricht ungefähr dem Grad und dem Typus der schon beschriebenen; zahlreiche sklerotische Ganglienzellen.

Die Glia ist deutlich gewuchert; der Typus der Gliawucherung entspricht dem schon beschriebenen; der Grad derselben schwankt etwas in den verschiedenen Windungen. Perivaskulärer Gliafilz im allgemeinen nicht so hochgradig verstärkt als die oberflächliche Gliaschicht; die letztere gut von der Pia abgegrenzt. Sehr zahlreiche Stäbchenzellen, überwiegend vom kurzen Typus (Tafel XVIII, Fig. *f*). Es kommen aber auch sehr schöne ganz lange Stäbchenzellen, wenn auch vereinzelt, vor. Es ist besonders zu bemerken, daß neben den Gefäßen gerade an der Grenze zwischen den ekto- und den mesodermalen Gewebsbestandteilen merkwürdige langgestreckte, von Toluidinblau Ludwigshafen (GRÜBLER) violett gefärbte Elemente zu sehen sind (Tafel XVIII, Fig, x_0, x_1, x_2). Sie besitzen ein spärliches Protoplasma; der Kern besteht scheinbar aus zwei bis drei und mehr einander folgenden, durch ganz dünne Streifen verbundenen Kugeln. Manchmal bekommt man den Eindruck, als ob diese Elemente um ihre Achse gewunden wären.

Das Rückenmark bietet von vielen Gesichtspunkten aus einen sehr interessanten Befund. Hier sei nur so viel hervorgehoben, daß eine aufsteigende Hinterstränge- und eine absteigende PyS-Degeneration besteht. Das Bild entspricht vollständig demjenigen, welches nach einer Rückenmarksquerläsion zustande kommt. Im höheren Zervikalmark ist die Degeneration auf die GOLLschen Stränge beschränkt: sie ist bis zum Bulbus verfolgbar. An der Grenze zwischen Dorsal- und Zervikalmark zahlreiche kleine Blutungen in der grauen Substanz. Die Glia ist in den degenerierten Strängen stark gewuchert; außerdem ist die gliöse Randzone deutlich verbreitert.

In den großen Gefäßen deutliche Intimawucherungen: keine Infiltration, weder in degenerierten noch in gesunden Rückenmarksteilen. Pia verdickt, ebenso ohne Infiltration (die in dem Sektionsprotokoll beschriebenen Herde waren leider mangelhaft fixiert, so daß eine genaue Untersuchung derselben unmöglich war).

Die Ganglienzellen, besonders diejenigen des Vorderhorns, zeigen schwere Veränderungen. Von diesen sind einige durch die Querläsion bedingt; andere sind den verschiedenen Rückenmarkssegmenten gemeinsam. Die letzteren bestehen in einer ausgeprägten Pigmentanhäufung und in groben Veränderungen des Tigroids. Auch in diesem Falle zeigen sich weder die besonderen Neurofibrillenveränderungen, noch die Plaques irgendwo außerhalb der Hirnwindungen. Fibrillenveränderungen und Plaquesbildung bieten keinen wesentlichen Unterschied von den oben beschriebenen Fällen. Sie waren am deutlichsten in den Temporallappen ausgeprägt.

Fassen wir die Haupteigentümlichkeiten der mikroskopischen Befunde zusammen, so ergibt sich:

1. daß in allen vier Fällen ein gemeinsamer Hauptbefund zu konstatieren ist, nämlich eine eigentümliche Veränderung der Ganglienzellenfibrillen und die Bildung eigentümlicher Plaques, welche beide in ungefähr gleichem Maße und in übereinstimmender Form in allen vier Fällen vorkommen.

Die genaue Ausdehnung dieser Läsionen in den verschiedenen Hirnwindungen ist nicht leicht bis ins einzelne festzustellen; auf diesen Punkt will ich weiter unten zurückkommen. Was das übrige Zentralnervensystem anbelangt, so wurden Kleinhirn und Stammganglien immer mit den gleichen Methoden wie die Hirnrinde untersucht, ebenso das Rückenmark, welches mir aber nur in den Fällen I und IV zu Gebote stand. Da nun weder im Hirnstamme noch im Kleinhirn die Fibrillenveränderungen und Plaques irgendwo zu finden waren, da auch das Rückenmark sie nicht zeigte, obgleich es im Falle IV schwer verändert war (Py- und HS-Degeneration; verschiedene Ganglienzellenveränderungen; endoarteritische Vorgänge von demselben Typus wie diejenigen der Hirnrinde), so läßt sich sagen, daß:

2. Diese den vier Fällen gemeinsamen Fibrillenveränderungen und Plaquesbildungen auf die Hirnrinde beschränkt waren und dies selbst in einem Falle, wo gleichzeitig eine schwere Rückenmarksläsion zu beobachten war.

Mit diesem Hauptbefund gehen in allen Fällen besondere Veränderungen der mesodermalen und ektodermalen Bestandteile des Zentralnervensystems einher. Was zunächst die Piaveränderungen betrifft, so zeigen alle unsere vier Fälle eine starke Vermehrung des Bindegewebes ohne Infiltration. Trotz dieser Piahyperplasie sind die Gliafasern der Oberflächenschicht des Gehirns von den kollagenen Fasern gut abgegrenzt: die sog. Membrana limitans tritt deutlich in den Präparaten hervor. Tafel XX, Fig. 1). Der Befund war so regelmäßig, daß ich glaube, demselben einiges Gewicht beilegen zu dürfen. Ich will alle Streitfragen über die Bedeutung dieser Grenzmembran, die von Held selbst im Laufe der Jahre verschieden aufgefaßt wurde, bei Seite lassen und nur hervorheben, daß die Möglichkeit einer Darstellung der Membrana limitans sicher z. T. auf die Gewebsfixierung zurückzuführen ist; die Art der Veränderung der Pia selbst ist aber auch offenbar für die Fixierungsbedingungen nicht gleichgültig. Glia- und Piaveränderungen verschiedener Art, die Fixierungsart der auf verschiedene Weise veränderten verschiedenen Teile des Zentralnervensystems, sind Momente, welche sich miteinander in der verwickeltsten Weise verbinden können und die Darstellung der Grenzmembran sehr erschweren. Wenn man deshalb in der Auffassung solcher Bilder in pathologischen Fällen auch vorsichtig sein muß, so läßt sich doch meines Erachtens so viel sagen, daß Bilder, welche dem pinselartigen z. B. von Alzheimer, Cerletti, Sträussler beschriebenen Hineindringen von Gliafasern in die Pia entsprechen, viel öfter bei infiltrativen als bei nicht infiltrativen Piaverdickungen zustande zu kommen scheinen. Das Erhaltenbleiben bzw. die günstigen Fixierungsbedingungen für die Darstellung einer Grenzmembran, scheinen mir dagegen viel öfter bei nichtinfiltrativen, besonders bei chronisch verlaufenden Prozessen, wie z. B. bei der Dementia senilis, vorzukommen.

Das Erhaltenbleiben bzw. die leichte Darstellbarkeit der sog. Membrana limitans kann also beweisen, daß dafür günstige Bedingungen, welche wir hauptsächlich bei chronisch verlaufenden Prozessen, z. B. bei der Dementia senilis, finden, in unseren vier Fällen erfüllt waren.

Was die Gefäße anbelangt, so trifft die betonte Übereinstimmung nicht mehr für alle Fälle ganz zu. Und zwar ist wohl ein den vier Fällen gemeinsamer Gefäßbefund vorhanden, nämlich die beschriebene Plaquesbildung um die Gefäße herum, aber bezüglich

der übrigen Gefäßveränderungen nimmt Fall IV den vorigen gegenüber eine besondere Stellung ein. Die zahlreiche Bildung von Gefäßpaketen, die Intimawucherungen, die massenhaft in Gefäßscheiden auftretenden verschiedenen Abbauprodukte, das Fehlen einer Infiltration, die Elastikavermehrung sowohl, als die starken mit keiner entsprechenden regressiven Veränderung einhergehenden Wucherungen in der Intima der großen Hirngefäße deuten darauf hin, daß es sich hier um eine Lues cerebri handeln dürfte. Für eine solche Diagnose spricht ferner die Verbreitung der sowohl in der Hirnrinde als in den übrigen Teilen des Zentralnervensystems und auch im Rückenmark vorkommenden Gefäßveränderungen, welche die einzelnen Hirnteile ganz verschieden betrifft, ein Verhalten, wie es bekanntlich bei der Lues cerebri gewöhnlich ist. Da nun im Falle IV der Kranke zweifellos luetisch infiziert war, und da die bei ihm vorhandene Rückenmarksquerläsion nur als ein luetischer Prozeß (ehemaliges Gumma) zu erklären ist, so gewinnt die vermutete Diagnose noch an Gewißheit. In Anbetracht aller oben betonten Tatsachen können wir sogar sagen, daß es sich im Falle IV um die endoarteritische Form der großen Gruppe der Lues cerebri handelt, bzw. daß der Fall sich hauptsächlich durch den Gefäßveränderungstypus von den übrigen Fällen unterscheidet.

Wir wollen daher diesen komplizierten Fall zunächst von der weiteren Betrachtung ausschließen, um erst zum Schlusse nochmals auf ihn zurückzukommen.

Von progressiven Vorgängen sind aber die Gefäße auch in den Fällen I, II, III nicht frei; bei denselben geht nämlich mit der Anhäufung von fettähnlichen Substanzen und von verschiedenen Abbauprodukten in den Gefäßzellen und Gefäßscheiden eine (wenn auch nicht erhebliche) doch deutlich pathologische, bei normalen Gehirnen nie vorkommende Gefäßvermehrung einher. Der Grad und der Typus der Veränderungen stimmen in den drei Fällen miteinander überein. Wie sollen wir uns solche progressiven Erscheinungen erklären? Daß sie von der zum Tode führenden — von der psychischen unabhängigen — Krankheit verursacht worden seien, möchte ich ohne weiteres ablehnen. Die in dem Sektionsprotokolle erwähnten Nephritiden, Pneumonien usw. erscheinen jedenfalls im Vergleich zum Grade der bei unseren Fällen I, II, III beobachteten Gefäßveränderungen als Ursache ungenügend. Auch spricht die Übereinstimmung dieser

Befunde in allen Fällen, trotz der verschiedenen Natur und Dauer der zum Tode führenden terminalen Krankheit gegen eine solche Annahme.

Der gesamte Hirnrindenbefund, insbesondere der Gliabefund, deutet vielmehr mit Sicherheit darauf hin, daß es sich um einen alten seit Jahren fortschreitenden pathologischen Prozeß handelt.

Können wir nun ausschließen, daß auch hier syphilitische Prozesse vorliegen? Pathologisch-anatomisch läßt sich die Frage weder bejahen noch verneinen; wenn auch der Grad der Gefäßveränderungen viel zu leicht ist, um von einer luetischen Endarteritis sprechen zu können, so ist doch nicht auszuschließen, daß bei einem Syphilitiker die Hirngefäße leichtere Veränderungen erfahren, selbst wenn von einer Syphilis des Zentralnervensystems nicht die Rede sein kann. Aber klinische Daten müssen jedenfalls die zuletzt erörterte Annahme als unwahrscheinlich machen. Anhaltspunkte für eine luetische Ansteckung bestanden in keinem der drei Fälle, und ich mache besonders auf das negative Resultat der im Falle II unternommenen serologischen Untersuchung aufmerksam. Halten wir uns nun diese negativen Ergebnisse und zugleich die besprochene Gefäßbefundübereinstimmung vor Augen, so können wir es als unwahrscheinlich bezeichnen, daß es sich in den drei anderen Fällen um Prozesse luetischen Ursprungs handelt. Die Erklärung dieser in Frage kommenden Veränderungen ist meines Erachtens anderswo zu suchen. Ich glaube, daß es sich um Gefäßvorgänge handelt, welche auf ein ganz allgemeines Gesetz zurückzuführen sind, welches sich dahin ausdrücken läßt: „Überall, wo Zentralnervensubstanz massenhaft zugrunde geht, treten auch Erscheinungen progressiver Gefäßveränderungen auf.“ Die Möglichkeit, daß die Gehirnatrophie durch Ausfälle des Nervengewebes zwischen den Gefäßen eine Gefäßpaketenbildung gewissermaßen vortäuschen bzw. übertreiben kann, will ich nicht in Abrede stellen; was aber die aktive Gefäßvermehrung unzweifelhaft macht, ist die beobachtete Gefäßneubildung, die Gefäßsprossenbildung. Ich glaube also, daß sich die progressiven in den drei Fällen übereinstimmenden Gefäßveränderungen hauptsächlich in Beziehung zu dem weitgehenden Zugrundegehen des Nervenparenchyms bringen lassen. Selbstverständlich muß man die Frage offen lassen, ob nicht etwa ein schädliches Agens, welches die ganze Krankheit verursacht, auch auf die Gefäße einwirkt, oder Nervensubstanz und Gefäße gleichmäßig geschädigt hat.

Ein weiterer, den drei Fällen gemeinsamer Gefäßbefund besteht in dem oben beschriebenen verdickten Aussehen der Adventitia. Diese Verdickung ist den kleinen und den großen Hirngefäßen gemeinsam; manchmal sehen wir ganz merkwürdige, zum Teil nur auf der einen Seite des Gefäßes, also halbmondförmig angeordnete Verdickungen; manchmal erscheint das Gefäß in VAN GIESONschen Präparaten als ein dicker, lumenloser roter Ring, so daß auch eine Verwechslung mit Amyloidkörperchen möglich ist. Es ist wahrscheinlich, daß vor einigen Jahren diese sich tief mit Fuchsin färbenden kernarmen Verdickungen der Adventitia unter den Begriff der hyalinen Gefäßentartung gebracht worden wären. Nach den Ergebnissen der verbesserten Technik kann von einer hyalinen Entartung hier nicht gesprochen werden; die Anwendung feinerer Bindegewebsmethoden (BIELSCHOWSKY, MALLORY) hat gezeigt, daß die scheinbar hyalin umgewandelte Gefäßwand in der Tat aus unzählbaren Fibrillen besteht. Soweit meine Erfahrung reicht, kann ich nur sagen, daß die normalen Verhältnisse ganz verschieden im Rückenmark und in der Hirnrinde sind. Im Rückenmark zeigt sich um die Gefäße herum ein relativ großer Bindegewebsreichtum. In der Hirnrinde kommt dieser Reichtum von adventitiellen Fasern bei den von der Pia unmittelbar in die erste zellarme Rindenschicht hineindringenden Gefäßen normalerweise vor; in dieser Hinsicht entspricht also der Fall IV, auf dessen Beschreibung ich zurückweise, ungefähr den normalen Verhältnissen.

Mit dieser Vermehrung der adventitiellen Fasern ging in keinem der drei Fälle eine grobe Vermehrung der Elastika einher; höchstens war eine Verdickung derselben zu beobachten. Gleichzeitig zeigten die adventitiellen Fasern oft eine ausgesprochene Neigung, sich mit dem WEIGERTschen Resorzinfuchsin zu färben; Verwechslungen sind bei Anwendung einerseits feinerer Bindegewebs-, andererseits verschiedener Elastikafärbungen vermeidbar; auch vermögen gut gelungene WEIGERT-VAN GIESONsche Präparate, bei welchen die Elastika sich grünlich färbt, gute Dienste zu leisten. Eine große Vorsicht bei der Beurteilung solcher Bilder ist jedenfalls am Platze, und um so mehr, da bei vielen pathologischen Gefäßvorgängen, vielleicht insbesondere bei denjenigen, auf welche ich hier aufmerksam mache, die Elektivität der Elastikafarbstoffe eine geringere als bei normalen Verhältnissen ist. Daß in Wirklichkeit ein von früheren Autoren wiederholt geschilderter körniger Zerfall von Elastikafasern so gut wie gar nicht vorkommt, braucht kaum betont zu werden.

Die von mir beschriebene Adventitiaverdickung darf keinesfalls mit der leider etwas unbestimmt beschriebenen und in seiner Abbildung I, Tafel II von Rossi (Ottorino) wiedergegebenen Gefäßveränderung verwechselt werden: bei der von Rossi gegebenen Abbildung handelt es sich höchstwahrscheinlich um ein schräggeschnittenes, dazu ziemlich großes Gefäß. Weder nach der Beschreibung noch nach der Abbildung kann man bestimmt entscheiden, welches die vom Verfasser betonte „Gefäßveränderung" sein soll (Intima, Adventitia?): stellt die Abbildung die adventitiellen Fasern dar, so ist der Reichtum derselben wahrscheinlich durch die schräge Schnittführung erklärlich; in diesem Falle scheint sie der Gefäßgröße zu entsprechen.

Rossi faßt solche Veränderungen als eine hyalin-fibröse Degeneration im Sinne Robertsons auf, reiht aber dieselben der Arteriosklerose nicht ein. Wenn wir auch eine einwandfreie histologische Begriffbestimmung der Arteriosklerose noch nicht besitzen, wenn auch progressive neben regressiven Veränderungen vorzukommen pflegen, ja selbst in der Weise, daß man im Zweifel über die Zugehörigkeit der einzelnen sein kann (in dieser Hinsicht brauche ich nur auf die neulich erschienene Arbeit von Aschoff hinzuweisen), so möchte ich doch nicht die von mir beschriebenen Gefäßveränderungen dem Begriff der Arteriosklerose ohne weiteres einreihen; hierfür sehe ich keine genügenden Gründe.

Um über die Bedeutung dieses Befundes ins Klare zu kommen, sind jedenfalls sehr zahlreiche Untersuchungen sowohl an pathologischem als an normalem Material unerläßlich; nur auf diese Weise wird es eventuell gelingen, die immerhin für jede einzelne Krankheitsgruppe schwer feststellbaren Grenzen der Vermehrung der aventitiellen Fasern ziehen zu können.

Die bei den übrigen drei Fällen (I, II, III) beobachteten leichten progressiven Veränderungen der Gefäße sind also nicht als luetische anzusehen, sondern setzen sich wahrscheinlich mit dem starken Zerfall des Nervenparenchyms in Zusammenhang. Neben der Gefäßneubildung findet sich eine Vermehrung der fasrigen Adventitia, welche weder dem Begriff des Hyalins noch dem der Arteriosklerose eingereiht werden darf.

Die Glia und die Stäbchenzellen.

Bekanntlich sind die Weigertschen Auffassungen bei allen Forschungen über die normale und pathologische Glia lange Jahre

hindurch fast unumschränkt gültig gewesen. Erst in neuester Zeit begann man gegen die Richtigkeit derselben Einwände zu erheben.

So ist wohl heute die Meinung Weigerts fast allgemein verlassen, daß die Gliafasern eine interzellulare Substanz darstellen. Was aber für die Pathologie des Zentralnervensystems von der größten Bedeutung ist, das sind Ergänzungen unserer Vorstellungen von der Stützsubstanz des Gehirns, die zu der Weigertschen Auffassung der Glia hinzugekommen sind.

1. Die Lehre von einem synzytialen Bau der Glia und dem Gliaretikulum, die hauptsächlich Held begründet hat.

2. Die Beobachtung, daß die Glia auf den Zerfall des Nervengewebes nicht immer durch eine Faserbildung reagiert, wie das Weigert angenommen hatte, sondern zunächst durch Bildung eigenartiger Gliazellen, der sog. amöboiden Glia, die beim Abbau des Nervengewebes eine bedeutende Rolle spielt, wie das Alzheimer nachgewiesen hat.

In unseren Fällen war mit großer Übereinstimmung eine grobe, diffuse, mit massenhafter Bildung von derben Gliafasern verbundene Gliawucherung zu beobachten.

Besonders erheblich war die Verstärkung des subpialen Gliafilzes, die an die Verstärkung der hochgradig atrophischen Paralyse heranreichte, jedenfalls die bei den meisten Fällen von seniler Demenz übertraf. Nicht so ausgeprägt dagegen erschien die Verstärkung der Gliascheiden der Gefäße, wie dies zum regelmäßigen Befund bei der Paralyse gehört. (Bei der progressiven Paralyse sind alle Oberflächenschichten verstärkt, besonders auffällig aber die Gliascheiden der Gefäße.)

Dieser Befund dürfte wohl darauf hindeuten, daß eine ganz außerordentliche Atrophie der Rinde selbst eingetreten war, da wir ja wohl sagen können, daß im allgemeinen die Dicke der tangentialen Glia der Atrophie der Rinde parallel geht.

Außerdem fanden sich auch in der Rinde, dort, wo normalerweise Fasern nicht beobachtet werden, mehr oder minder zahlreiche fasernbildende Gliazellen, zuweilen von erheblicher Größe. Diese Gliazellen zeigten häufig Lagebeziehungen zu den Plaques. Zellen, welche als amöboide zu betrachten waren, fanden sich nur in verhältnismäßig geringer Anzahl. Bei dem chronischen Charakter des Krankheitsprozesses erscheint das nicht verwunderlich.

Ferner möchte ich besonders auf die in Tafel XVIII, Fig. 10 abgebildeten Gliazellen kurz aufmerksam machen. Das Verständnis solcher Gebilde erfordert, daß man sich den normalen Gliazellentypus, wie er im Hirnmark vorkommt, vor Augen hält. Deutliche Abweichungen von der Norm bietet bei diesen Zellen der Reichtum der Chromatinkörperchen des Kerns. Nach anderen Erfahrungen erscheint es möglich, daß solche Bilder, welche eine Häufung von dunkel gefärbten Körnern um die kaum hervortretende oder überhaupt nicht darstellbare Kernmembran herum zeigen, auf eine beginnende Karyorrexis hindeuten. Geringeren Wert will ich der metachromatischen Färbung beimessen, welche ein oder mehrere Chromatinpünktchen (Kernkörperchen?) nicht nur mit Toluidinblau, sondern auch mit einfachem Nisslschen Methylenblau annehmen. Die Bedeutung eines solchen Befundes kommt mir zweifelhaft vor, einesteils, weil die betonte Metachromasie durch verschiedene Ursachen, z. B. durch den protrahierten Aufenthalt in dem Fixierungsalkohol bedingt sein kann, andererseits weil das Zustandekommen derselben hochgradig von der Differenzierungsdauer beeinflußt wird. Die größten Schwierigkeiten bereitet die Darstellung des Protoplasmas der in Frage kommenden Gliazellen. In Alkoholpräparaten tritt das Protoplasma in Form eines einfachen, kaum sichtbaren Ringes hervor. Es liegt entweder ganz abgelöst vom Zellkern oder scheint durch radiär angeordnete Protoplasmabrücken mit dem Kern verbunden. Im Protoplasma eingelagert finden sich mancherlei Abbauprodukte, besonders zahlreiche, verhältnismäßig große, basophile, metachromatisch gefärbte Körner. Daß diese Zellen Fasern bilden, habe ich nicht beobachten können. Zur Darstellung solcher Elemente ist aber viel eher als das in Alkohol das in der Weigertschen Gliabeize fixierte Material geeignet, welch letzteres mir leider bloß im Falle III zu Gebote stand. Das Aussehen der Kerne, die Größe und das Vorkommen von Abbauprodukten im Protoplasma beweisen, daß diese Zellen jedenfalls als pathologisch zu betrachten sind und wohl eine besondere Form von Abbauzellen darstellen. Eine weitere wichtige Frage betrifft ihre Lage. Wir sahen, daß sie, wenn auch vereinzelt, in der Hirnrinde vorkamen, jedoch an der Grenze zwischen Hirnrinde und -mark überwogen. Ob die Zahl dieser Zellen einigermaßen mit der Windungsatrophie und der Störung der Rindearchitektonik in Beziehung zu bringen ist, wage ich nicht zu entscheiden.

Ein weiterer unseren 4 Fällen gemeinsamer Befund ist das ungefähr gleichmäßige Vorkommen derjenigen Zellen, welche ich als stäbchenartige Elemente bezeichnet habe. Die Frage nach der Herkunft solcher Zellen ist bekanntermaßen noch eine strittige: die bekannten Gründe, auf welche gestüzt Alzheimer und Nissl solche Zellen als mesodermale, Cerletti und Sträussler als gliöse Elemente auffassen, brauche ich nicht zu wiederholen, um so weniger, als sie in neuester Zeit in der Doktorarbeit von Fräulein Dupré (die allerdings Ungenauigkeiten in bezug auf die Cerlettischen Behauptungen enthält) und in einer Abhandlung Achúcarros zusammengefaßt worden sind. Wie sind unsere Befunde zu deuten? Der im Falle IV beobachtete Befund könnte wohl der von Alzheimer festgestellten Tatsache entsprechen, daß man bei der luetischen Endarteritis des Gehirns Stäbchenzellen begegnet, wenn auch meist kürzeren Formen als bei der Paralyse. Mit dieser einfachen Bestätigung eines allgemeinen Gesetzes kann ich mich hier aber nicht begnügen, um so weniger als es an und für sich auffallend wäre, daß ein identischer Stäbchenzellenbefund bei einem Falle von Lues cerebri und bei 3 Fällen vorkäme, in welch letzteren die Gefäßveränderungen viel weniger ausgesprochen und teilweise verschiedener Art sind, und bei denen es sich außerdem um keinen luetischen Prozeß handelt. Ist auch die Zahl der Stäbchenzellen im Falle IV dem Grad der Gefäßneubildung ungefähr proportional, so trifft dies sicher nicht bei den 3 übrigen Fällen zu.

Ich will hier die strittige Stäbchenzellenfrage nur insoweit, als es für die Deutung meiner Fälle nötig ist, berühren. Der Ausdruck „Stäbchenzelle“ hat zweifellos nur eine morphologische Bedeutung; deshalb und aus allen übrigen oben angedeuteten Gründen spreche ich lieber von stäbchenähnlichen Elementen als schlechthin von Stäbchenzellen. Aber auch diese von mir vorgezogene Benennung ist keine sehr glückliche; bezeichnen wir schlechthin als Stäbchenzellen die ganze von Alzheimer abgebildete Gruppe solcher Elemente, so reihen wir unter diesem rein morphologischen Begriff auch diejenigen Zellen ein, deren Form mit einem Stäbchen gar nichts zu tun hat (S-, U- usw. förmige Elemente); so lange aber die einheitliche oder nicht einheitliche Natur solcher Elemente nicht bewiesen ist, wird auch eine bessere Benennung schwer zu finden sein. Die erste Frage ist nun die, welche Elemente verdienen den Namen Stäbchenzellen? Wer sehr zahlreiches Material durchsichtet, wird

finden, daß es von den völlig runden Gliakernen bis zu den nadelförmigen Stäbchenzellenkernen, alle Übergänge gibt. So werden sich immer Zellen finden, welche man als Gliazellen oder Stäbchenzellen bezeichnen kann.

Ein weiteres charakteristisches Merkmal vieler Stäbchenzellen ist der bipolare Plasmastreif, der sich an den Kern ansetzt. Aber auch bei ganz typischen Stäbchenzellen der Paralyse sehen wir gelegentlich zu der Längsachse des Kerns senkrecht stehend Plasmafortsätze, die sogar verästelt sein können. Also auch der Plasmaleib ist nicht charakteristisch für alle Elemente. So finden sich auch gerade bei unseren Fällen sehr zahlreiche Zellen, über deren Beziehung man im Zweifel sein kann. Sehr zahlreiche Zellen aber (Tafel XVIII: *a, i, g, q, k, s, w, z*) wird aber wohl jeder als Stäbchenzellen bezeichnen.

Auffällig ist in unseren Fällen,

a) daß sich sehr viele Stäbchenzellen finden, die Kernabschnürungen, starke Einkerbungen zu zeigen scheinen.

Es ist mir nicht unwahrscheinlich, daß das damit in Zusammenhang steht, daß die Kerne der Stäbchenzellen vielfach sehr stark gekrümmt sind. Beim Durchschneiden solcher Kerne müssen dann notwendig doppelte Kerne sichtbar werden (Tafel XVIII: *b, c, h, w* usw.). Selbst Bilder, wie sie die Fig. *u, m, y,* Tafel XVIII, darstellen, sind nur mit größter Vorsicht als direkte Teilungen aufzufassen. Endlich mache ich auf die in Tafel XVIII bei x_0, x_1, x_2 wiedergegebenen Bilder aufmerksam. Die von Toluidinblau Ludwigshafen tief violett gefärbten Kerne enthalten zahlreiche Vakuolen; das Zustandekommen von dunklen, einzelnen Kernen ähnlichen Partien, welche durch helle Streifen voneinander getrennt sind, ist meines Erachtens durch die Schnittrichtung (im obigen Sinne) zu erklären. Solche Bilder sah ich sowohl an der Gefäßgrenze, wo oft der Unterschied zwischen einem Fibroblasten und einem außerhalb der Adventitia liegenden Gliaelement unmöglich schien, als dort, wo von einem Gefäß gar keine Rede sein konnte.

b) Es kamen Bilder zur Beobachtung (Tafel XVIII, Fig. *f, t, u*), bei denen die einzelnen den runden scheinbaren Gliakernen und den stäbchenähnlichen Elementen zugehörenden Protoplasmen nicht voneinander abzugrenzen waren. Solche Bilder sah ich manchmal durch ganz große Felder hindurch ausgebreitet; leider konnte ich wegen der Beschränkung des Tafelraumes nur die einfachsten Formen

wiedergeben. Ein bekannteres Bild wird durch scheinbares Zusammenfließen der Protoplasmen dargeboten, welche zu zwei oder mehr stäbchenähnlichen Kernen gehören (Tafel XVIII, Fig. *e*). Wenn ich auch offen gestehen muß, daß — infolge der immerhin so schwierigen Abgrenzung der stäbchenähnlichen Elemente — die Zugehörigkeit eines Elementes zu den „Stäbchen"- oder den Gliazellen ziemlich willkürlich festgestellt wird, so glaube ich doch Bilder gesehen zu haben, welche für das Vorkommen von Rasen sprechen, die aus Gliazellen und „Stäbchenzellen" bestehen. Sind einige der an der Rasenbildung beteiligten Elemente als Gliazellen aufzufassen, so ist auch die gliöse Natur der übrigen in derselben Gruppe vorkommenden höchst wahrscheinlich.

c) An der Einkapselung der später unten in Frage kommenden Plaques nahmen zweifellos stäbchenähnliche Elemente teil. Bilder, wie sie in Tafel XVIII, Fig. 6*a* wiedergegeben sind, dürften wohl nicht von zweifelhafter Bedeutung sein; ich glaube, daß die zwei um die Plaque herumliegenden Kerne wohl bei den stäbchenähnlichen eingereiht werden dürfen; auch ihr sonst immerhin so schwer darstellbares Protoplasma tritt deutlich hervor und verhält sich, so weit ich es beurteilen kann, nicht von den Gliazellenprotoplasmen verschieden. Ich habe ein Beispiel gewählt (Tafel XVIII, Fig. 6*a*), bei dem quergetroffene oder irgend andere schwer auffaßbare Stäbchenzellenbilder nicht in Frage kommen; daß aber bei der Einkapselung der Plaques stäbchenähnliche Elemente sich sehr oft beteiligen, ist mir unzweifelhaft. Dagegen habe ich niemals Bilder gesehen, welche eine durch Gliazellen bedingte Einkapselung von Stäbchenzellen darstellen. Sind einige der in meinen Fällen vorkommenden stäbchenähnlichen Elemente mesodermaler Herkunft, so würde sich die Glia diesem Hineindringen mesodermaler in die ektodermalen Hirnrindenbestandteile gegenüber ganz passiv verhalten. Mit anderen Worten, ich habe nie eine gliöse Einkapselung von Stäbchenzellen beobachtet. Bilder, auf welche Dr. Alzheimer mich aufmerksam gemacht hat, deuten ja ganz klar darauf hin, daß überhaupt jedes im Nervensystem vorkommende Amyloidkörperchen von einer Gliahülle ringsherum eingeschlossen ist. Wir müßten also annehmen, daß die Glia sich gegenüber einem mesodermalen Gebilde ganz indifferent verhält, wie wir dies auch bei den Gefäßsprossen sehen.

Immerhin glaube ich, daß

1. die Beziehungen, welche die in meinen Fällen massenhaft vorkommenden stäbchenähnlichen Elemente zu unzweifelhaften Gliazellen darbieten, insbesondere die Bildung von aus Glia- mit „Stäbchenzellen“ bestehenden Rasen sowohl, als die von stäbchenähnlichen Elementen bedingte Einkapslung fremdartiger Einlagerungen darauf hindeuten, daß die Stäbchenzellen gliöser Natur sind.
2. Daß, wenn auch eine Verallgemeinerung solcher Befunde keinesfalls gerechtfertigt ist, sich doch die Frage erheben muß, ob nicht auch unter den stäbchenartigen Elementen bei der Paralyse Gliaelemente eine Rolle spielen.

Vielleicht bilden sich stäbchenähnliche Gliazellen überall, wo eine besonders starke Atrophie der Hirnrinde auftritt. Vielleicht ist der Begriff der Stäbchenzelle ebenso ein rein morphologischer oder biologischer, wie der der Körnchenzelle, die gliöser und mesodermaler Herkunft sein kann.

Die Ganglienzellen.

Von den beschriebenen Veränderungen bedürfen einige z. B. die akuten Veränderungen, d. h. der Zustand der trüben Schwellung, in der sich manche Elemente, besonders im Fall II befanden, keiner eingehenden Erörterung. Sie sind wohl, aller Wahrscheinlichkeit nach, auf die terminalen, zum Tod führenden Krankheiten (Pneumonie usw.) zurückzuführen. Eine besondere Veränderung, welche alle Fälle, besonders aber Fall II darboten, bestand darin, daß die Zellfortsätze deutlicher als normalerweise lange Strecken hindurch verfolgbar und ganz von dunklen, ungefähr runden, ziemlich regelmäßigen Körnern bedeckt erschienen. Auch im Zelleibe trat dieselbe Veränderung zutage. Wir sahen, daß, wenn diese Veränderung sehr ausgeprägt war, ganze Mikroskopsfelder von den oben beschriebenen, in der Richtung der Fortsätze gelagerten Körnern durchzogen waren. Im eigentlichen Zelleib trat dieses Aussehen in ganz verschiedenem Grade zutage: manchmal erfuhr die allgemeine Zellform keine besonderen Veränderungen; manchmal erschienen die Zellkonturen unterbrochen und lagen gleichzeitig die Schollen um die Zelle herum. Ich habe solche auf diese Weise veränderten Zellen nicht abgebildet, weil die Arbeit von

Bonfiglio und die Montesanosche Habilitationsschrift solche Abbildungen schon in genügender Anzahl enthalten. Ich fasse die beschriebene Veränderung als eine eigenartige Umwandlung des Zellprotoplasmas auf; Bonfiglio und Montesano fanden sie bei mit Blei bzw. mit Alkohol vergifteten Tieren; ich habe sie besonders schön und ausgeprägt infolge der totalen Exstirpation der Thyroidea und der Glandulae parathyroideae zustande kommen sehen. Bei meinen Versuchstieren waren die Zellenveränderungen auf den ganzen Hirnstamm und auf das Rückenmark ausgedehnt; selbst im Falle II habe ich sie im Hirnstamm nicht so deutlich beobachten können: weder im Falle I noch im Falle IV waren sie im Rückenmark vorhanden. Man dürfte also wohl sagen können, daß eine solche Art der Zellveränderung bei verschiedenen auto- und exotoxischen Zuständen vorkommt. Eine Verwechslung mit den 1904 von Alzheimer als Inkrustation des Golginetzes beschriebenen Bildern dürfte wohl kaum in Betracht kommen.

Die interessantesten Befunde boten in unseren Fällen die beschriebenen Neurofibrillenveränderungen dar. So viel ich weiß, sind — außer von Alzheimer und von Bonfiglio — diese besonderen Neurofibrillenveränderungen nie beschrieben worden; wenigstens habe ich in der von Herxheimer und Gierlich gegebenen Zusammenfassung der umfangreichen Fibrillenliteratur kein Wort gefunden, welches auf eine solche Veränderung hindeutet. Wegen der Einzelheiten weise ich auf meine Beschreibung (Fall I) zurück. Was die Auffassung der gesamten Fibrillenveränderungen bzw. deren Stadien betrifft, so drückt sich Alzheimer folgenderweise aus: „Im Innern einer im übrigen noch normal erscheinenden Zelle treten zunächst eine oder einige Fibrillen durch ihre besondere Dicke und besondere Imprägnierbarkeit stark hervor. Im weiteren Verlauf zeigen sich dann viele nebeneinanderlaufende Fibrillen in der gleichen Weise verändert. Dann legen sie sich zu dichten Bündeln zusammen und treten allmählich an die Oberfläche der Zelle. Schließlich zerfällt der Kern und die Zelle und nur ein aufgeknäueltes Bündel von Fibrillen zeigt den Ort an, an dem früher eine Ganglienzelle gelegen hat.“

Soll man nun diese Bilder als eine wirkliche Fibrillenverdickung auffassen? Schon seit 1904 ist besonders von Cajal und Tello die Frage erörtert worden, wie die scheinbar verdickten Fibrillen bei winterschlafenden und bei Lyssatieren zu deuten sind; im wesentlichen handelt es sich darum, zu entscheiden, ob eine Verdickung

im eigentlichen Sinne oder vielmehr eine Zusammenlagerung von einzelnen dünnen Fibrillen stattfindet. An der Diskussion hat sich auch Donaggio beteiligt; er nimmt an, daß, während die einzelnen Einwirkungen von schädlichen Agentien, wie z. B. Kälte und Hunger, keine Veränderungen des neurofibrillären Apparates verursachen, ganz grobe Veränderungen infolge der kombinierten Einwirkung der gleichen Schädigungen zustandekommen. Solche grobe Veränderungen sollen denjenigen ähnlich sein, welche bei Lyssatieren beschrieben worden sind. Dieser kombinierten Einwirkung von schädlichen Agentien mißt bekanntlich Donaggio einen großen Wert bei; zahlreiche unter seiner Leitung unternommene Untersuchungen sollen dies beweisen. Dieser von Donaggio so oft betonten Auffassung gegenüber will ich jedenfalls hier nur insoweit, als sie meine Fälle betrifft, Stellung nehmen. Prof. Donaggio, welchem ich ein aus meinem Falle IV stammendes Präparat zukommen ließ, hatte die Freundlichkeit, mir mitzuteilen, daß er die von mir beobachteten Fibrillenveränderungen für identisch mit denjenigen hält, welche er selber bei den oben besprochenen „kombinierten Einwirkungen" gefunden hat. Eine genauere Prüfung bringt mich zu einer abweichenden Auffassung.

Meine Gründe lassen sich wohl dahin zusammenfassen:

1. Ohne weiteres muß zugegeben werden, daß die mit verschiedenen Methoden gewonnenen Fibrillenbilder sich nicht völlig miteinander vergleichen lassen. Jedenfalls wäre es wünschenswert, die Fibrillenveränderungen Donaggios und meiner Fälle an Präparaten vergleichen zu können, die mit derselben Methode angefertigt sind. Wenn wir gewöhnlich bei unserem Material das Bielschowskysche Verfahren anwenden, so liegt der Grund z. T. darin, daß wir bei dem schon teils in Alkohol, teils in Formol, teils in Gliabeize fixierten Material keine andere Fibrillenmethode anwenden können. Hauptzweck der Alzheimerschen Laboratoriumsstätigkeit ist die Forschung nach der pathologischen Anatomie der Psychosen: Alzheimer läßt von seinen Schülern die einzelnen Gehirne in der eingehendsten Weise untersuchen und bei diesen auf alle Richtungen (mesodermale und ektodermale Nervensystembestandteile) ausgedehnten Untersuchungen bietet der Fibrillenbefund selbstverständlich nur sehr selten ein großes Interesse dar. Finden wir aber, wie es bei meinem Material der Fall ist, einen besonders interessanten Fibrillenbefund, so müssen wir uns mit der Anwendung des Bielschowskyschen

Verfahrens begnügen; Fixierung des Materials in Pyridin, in Silbernitrat usw. kann nur bei einzelnen Untersuchungen in Betracht kommen; eine solche regelmäßige Teilung des gesamten pathologischen Materials wäre ungemein verwickelt und für den oben betonten Zweck des Laboratoriums ungeeignet. Auch halten wir das Bielschowskysche Verfahren für eine besonders für pathologische Untersuchungen geeignete Methode; die Methode und ihre Modifikationen leisten große Dienste nicht nur bei der Darstellung der Neurofibrillen, sondern auch beim Studium gewisser Abbauprodukte, der Gefäße, der Glia, welche alle in der Regel darstellbar sind, selbst wenn die eigentliche Fibrillenimprägnation mißlingt.

2. Ich bin selbst noch nicht dazu gekommen, die Donaggioschen Experimente nachzumachen, so daß ich nur aus den von ihm gegebenen Abbildungen und aus der von ihm betonten Ähnlichkeit seines Fibrillenbefundes mit demjenigen, welcher bei Lyssatieren vorkommt, mir ein selbständiges Urteil bilden konnte. Glücklicherweise war ich in der Lage, die zahlreichen Präparate von Dr. Achucarro durchsehen zu können: was die Lyssafrage betrifft, so verweise ich auf seine im hiesigen Laboratorium angefertigte Arbeit.

So ergeben sich also einige Schwierigkeiten der Beurteilung, die zur Vorsicht zwingen. Aber trotzdem glaube ich behaupten zu können, daß beide Fibrillenveränderungen nicht als miteinander identisch gehalten werden dürfen. Denn:

a) morphologisch habe ich nie bei Lyssa solche nur aus aufgeknäuelten Fibrillenbündeln bestehende Zellen gesehen, wie sie bei meinen Fällen ganz gewöhnlich vorkommen;

b) tinktoriell habe ich nie bei Lyssa Fibrillen gesehen, welche sich durch die einfachsten Mittel (Tafel XVIII, Fig. 1, 2, 3, 11; Tafel XX, Fig. 8, 10, 13, 14, 16) färben lassen. Diese ganz veränderte Färbbarkeit der Neurofibrillen stellt meines Erachtens ein ungemein wichtiges Merkmal dar. Die Fibrillen färben sich, wie wir sahen (Fall I), durch Anilinfarbstoffe, durch Hämatoxylin usw.; Alzheimer, der zuerst auf diesen Punkt aufmerksam gemacht hat, drückt sich folgendermaßen aus: „Da sich diese Fibrillen mit anderen Farbstoffen färben lassen als normale Neurofibrillen, muß eine chemische Umwandlung der Fibrillensubstanz stattgefunden haben; dies dürfte wohl die Ursache sein, daß die Fibrillen den Untergang der Zellen überdauern. Die Umwandlung der Fibrillen scheint Hand in Hand zu gehen mit der Einlagerung eines noch nicht näher erforschten

pathologischen Stoffwechselproduktes in die Ganglienzelle." Die Einlagerungen habe ich in Fig. 3 u. 11 auf Tafel XVIII angedeutet; was für eine eigentümliche Substanz dies aber sein mag, kann ich nicht feststellen. Es ist beachtenswert, was für feine Fibrillenbilder mittels der Anwendung von einfachem Eisenhämatoxylin zustande kommen; in den scheinbar verdickten Fibrillen kann man oft eine Unzahl von viel feineren Fibrillen verfolgen. Dieselben Resultate ergibt die Bielschowskysche Methode bei der von Bielschowsky und Doinikow vorgeschlagenen Vorbehandlung mit Pyridin. Aus solchen Bildern bekommt man den Eindruck (es kann natürlich nur von einem Eindruck die Rede sein), als ob eine Art Kittsubstanz die Fibrillen zusammenklebe. Ob die vermutete Kittsubstanz vom Pyridin aufgelöst zu werden vermag, ob jene Substanz für identisch mit dem von Alzheimer betonten besonderen Stoffwechselprodukt gehalten werden darf, wage ich nicht zu entscheiden. Die Bilder machen es deshalb durchaus wahrscheinlich, daß die dicken Fibrillen durch Zusammenkleben feinerer Fibrillen zustande kommen, wenn auch vielleicht nicht zu bestreiten ist, daß die Fibrillen infolge ihrer chemischen Umwandlung auch selbst dicker werden können. Daß jedenfalls die veränderten, den Untergang der Zellen überdauernden aufgeknäuelten Neurofibrillenbündel nicht in einem solchen Zustand bleiben, daß sie vielmehr immer und immer weitere teilweise vollständig unbekannte Veränderungen erfahren, scheint mir unzweifelhaft. Daß hin und wieder spärliche, ganz vereinzelte Fibrillen unter Umständen sich mit Toluidinblau färben, ist jedem Forscher bekannt; ich möchte eher, bezüglich dieser sich mit Toluidinblau färbenden Fibrillen, auf die von Montesano gegebenen Abbildungen hinweisen, welche eine besondere Veränderung des Tigroids darstellen, die mit unseren Bildern aber kaum verwechselt werden dürfte. Sind nun alle die oben angedeuteten Unterschiede nur graduelle Unterschiede zwischen den von Donaggio erwähnten und den bei Lyssa vorkommenden bzw. den von mir beschriebenen Veränderungen? Für eine solche Annahme spricht sicher nicht eine weitere Tatsache, nämlich die Ausbreitung dieser Veränderungen im Zentralnervensystem.

c) Was die letztere anbelangt, so hat Donaggio die von ihm beschriebenen Veränderungen sehr ausgeprägt im Rückenmark, im Hirnstamm, in den Purkinjeschen Zellen, viel weniger in der Hirnrinde beobachtet; am stärksten waren die Zellen des N. tecti betroffen; ganz normal erschienen die Zellen des N. accessorius der

motorischen Trigeminuswurzel. Bei Lyssakaninchen kommen bekanntlich die Fibrillenveränderungen im ganzen Nervensystem vor, was offenbar im Gegensatz steht zu der bei meinen Fällen festgestellten Beschränkung der eigenartigen Fibrillenveränderung auf die Hirnrinde.

4. Mit welchen Veränderungen der übrigen Nervensystembestandteile gehen diese Fibrillenveränderungen bei den von Donaggio beschriebenen Versuchstieren bzw. bei Lyssatieren einher? Donaggio beschreibt Kernkörperchenveränderungen (welche ich aus Mangel an geeignet fixiertem Material nicht eingehend betrachten konnte), teilt aber leider über den Zustand der Glia, der Gefäße usw. nichts mit. Die kolossalen bei Lyssa vorkommenden entzündlichen Vorgänge brauche ich nicht zu betonen. Ich hebe diese Tatsachen hervor, um so mehr, weil Donaggio auf Grund seiner eigenen Befunde die von Cajal vorgeschlagene Hypothese einer „Spezifität" des Typus der Fibrillenveränderungen bei Lyssa verwirft. Ist die von Donaggio betonte Übereinstimmung seiner bei der „kombinierten Einwirkung von schädlichen Agentien" erzeugten Fibrillenbilder mit den Lyssafibrillenbildern richtig, so sehen wir, daß dieselbe Fibrillenveränderung unter ganz verschiedenen Bedingungen zustande kommt. Es wäre also an und für sich nicht merkwürdig, wenn dasselbe Bild auch in meinen Fällen vorkäme. Man muß sich aber ganz klar darüber sein, was man unter „spezifisch" versteht: die Unterschiede zwischen scheinbar übereinstimmenden Bildern und die Erklärung derselben sind zu suchen einerseits in feinen Nuancen und in wichtigeren Merkmalen, wie die Ausdehnung usw. solcher Befunde, andererseits ist der Zustand des gesamten Nervensystems meines Erachtens vor allem maßgebend. Auf diese Weise entgeht man der gefährlichen Versuchung des „spezifisch eigenartigen Befundes" und kommt zu dem viel wichtigeren charakteristischen Befundkomplex. Was z. B. meine Fälle betrifft, so mache ich vor allem auf das Einhergehen der Fibrillenveränderung mit der Plaquesbildung aufmerksam. Was aber den eigentlichen Fibrillenbefund betrifft, so habe ich mehr als bei irgendwelchem Versuchsmaterial einzelne absolut identische Veränderungen — wenn auch in keinem so enormen Maße — bei einigen Greisen beobachtet, welche nicht eigentlich Geisteskranke gewesen sein sollen. Diesem Umstand muß offenbar für die Auffassung unserer Fälle ein gewisser Wert beigemessen werden. Ich gebe ganz gern zu, daß zwischen allen in den verschiedensten Fällen vorkommenden scheinbar verdickten Fibrillenbildern gemein-

same Züge zuzugeben sind. Ich glaube aber, daß die von mir beschriebenen Fibrillenbilder wohl durch gemeinsame Züge mit der von Donaggio beobachteten und mit den bei Lyssa vorkommenden verbunden sind, daß sie aber weder mit den ersteren noch mit den letzteren für identisch gehalten werden dürfen. Die Identität trifft für ihr morphologisches Aussehen nicht ganz zu; außerdem ist in meinen Fällen eine besondere chemische Umwandlung der Neurofibrillen und eine Beschränkung der Veränderung auf der Hirnrinde vorhanden, welche beide im Gegensatz zum Lyssabefund und zu den Donaggioschen Ergebnissen stehen. Fibrillenveränderungen, welche bezüglich der Morphologie, der tinktoriellen Merkmale und der Lokalisation identisch mit den von mir beschriebenen sind, kommen vereinzelt bei Greisen vor.

Ich habe schon hervorgehoben, daß die aufgeknäuelten Fibrillenbündel die toten Zellen überdauern. Sind wir aber imstande, etwas tiefer in das Wesen dieser eigenartigen Fibrillenveränderung einzudringen? Können wir gewisse Beziehungen zwischen den übrigen oben angedeuteten krankhaften Zuständen der Ganglienzellen und dem Fibrillenbefunde feststellen? Hierüber kann ich sehr wenig sagen. Daß dieser Fibrillenbefund mit der Sklerose der Zelle in Verbindung stehe, möchte ich, besonders aus morphologischen Gründen, ablehnen. Die Fibrillenveränderung beginnt sicher in Zellen, deren äußere Form ganz erhalten zu sein scheint; ihrer Form nach sklerotische Zellen mit verdickten Fibrillen habe ich in keiner nennenswerten Anzahl gesehen. Was die Beziehungen der übrigen Veränderungen des Trigoids zu der Fibrillenveränderung betrifft, so ist die Entscheidung recht schwer; die von Rachmanow empfohlene Nachfärbung der Silbernitratbilder gab mir keine befriedigenden Resultate, so daß ich ein Urteil bloß durch den Vergleich von verschiedenen Bildern bekommen konnte.

Sehr wenig läßt sich auch über den Zusammenhang zwischen der in so hohem Grade auftretenden Pigmentanhäufung und der Fibrillenveränderung sagen. Bekanntlich beginnt in der Regel die Pigmentanhäufung in den Pyramidenzellen neben der Basis derselben und ich sah ziemlich häufig Bilder, bei denen in der entsprechenden Stelle die Fibrillenveränderung zu beginnen schien. Gewisse Beziehungen bestehen also wahrscheinlich zwischen den beiden oben

angedeuteten Vorgängen; welcher Art sie aber sind, habe ich überhaupt noch nicht feststellen können.

Eine weitere wichtige Frage kann ich mit etwas größerer Sicherheit beantworten, nämlich die, ob alle zugrundegehenden Ganglienzellen das Stadium der Fibrillenveränderung durchmachen und erst nach den oben beschriebenen terminalen Stadien verschwinden. Wir sahen, daß die einzelnen Windungen ungefähr in gleichem Maße denselben auf die verschiedenen Rindenschichten ausgebreiteten Befund darboten, daß aber im höchsten Grade die oberen Schichten gelichtet waren; da kein dem Maximum der zugrundegegangenen Zellen entsprechendes Maximum von übereinstimmenden terminalen Fibrillenbildern zu finden war, so halte für wahrscheinlich, daß das Absterben der Ganglienzellen nicht immer auf demselben Wege vor sich geht. Dies stimmt meines Erachtens mit dem gesamten Hirnrindebefund überein; Fehler, welche man auf eine mangelhafte Imprägnierung der Elemente zurückführen könnte, werden wohl bei der Menge der untersuchten Schnitte kaum von Bedeutung sein.

Endlich muß ich noch hervorheben, daß manchmal Zweifel entstehen können, ob wir veränderte Fibrillen oder andere Gewebsbestandteile vor uns haben. Bonfiglio hat auf den Unterschied zwischen den veränderten Fibrillen und den Gefäßen hingewiesen. Meines Erachtens ist dies sehr wichtig; leider kann ich Bonfiglio auf diesem Wege nicht folgen. Ebenso wie von den adventitiellen Bindegewebsfasern bietet die Unterscheidung von Bündeln von Gliafasern manchmal einige Schwierigkeiten. Bei einiger Übung wird jedoch eine Verwechslung immer zu umgehen sein. Ich will nur auf die von mir gegebenen Abbildungen verweisen (Tafel XIX, Fig. 1, 3, 4, 14), bei denen solche in Frage kommenden Schwierigkeiten angedeutet sind.

Markfasern.

Der Hauptbefund, welchen Fasernpräparate darbieten, besteht in der Darstellung von hellen Flecken, welche offenbar das Negativ der durch andere Methoden positiv färbbaren Plaques darstellen. Zum Studium der Plaques sind jedenfalls Fasernpräparate nicht besonders geeignet; sie vermögen nur das Bild zu vervollständigen, sie sagen aber an und für sich sehr wenig. Sollten uns nicht andere Färbemethoden zur Verfügung stehen, so könnten wir kaum die beobachteten hellen Flecken z. B. von denjenigen unterscheiden, welche

Fischer bei der Paralyse beschrieb, oder von denjenigen, welche besonders bei Greisen vorzukommen pflegen.

Alles in allem muß man wohl annehmen, daß in unseren Fällen massenhaft Fasern zugrunde gingen; diese schon aus der starken Rindenverschmälerung, aus der schweren Zellenerkrankung und aus den massenhaft vorhandenen Abbauprodukten leicht sich ergebende Annahme ist aber durch Präparate sehr schwer zu unterstützen. Wie Alzheimer betont, müssen wir uns der Leistungsgrenzen unserer Methoden bewußt bleiben; wir sahen, daß außerhalb der Plaques sowohl mit der Marchischen als mit der Weigertschen Methode kein Fasernausfall mit Sicherheit zu beobachten war. Dieser Umstand darf uns nicht zu sehr wundern, einerseits, weil es sich um einen langsam fortschreitenden chronischen, der sog. Fasernatrophie entsprechenden Prozeß handeln kann, welcher keine Resultate mit dem Marchischen Verfahren ergibt, anderseits, weil die Weigertsche Markfaserfärbung ungeeignet ist, um den Ausfall vereinzelter Fasern deutlich erkennbar nachzuweisen und weil, so sorgfältig der Vergleich mit „normalen" Präparaten auch sonst sein mag, die Abschätzung der gesamten Fasernvenminderung in der Hirnrinde sehr schwer und in zu hohem Grade von Willkürlichkeiten abhängig ist. Auf einen eventuellen Unterschied im Faserausfall der sensiblen und motorischen Hirnrindenfelder habe ich meine Aufmerksamkeit gerichtet, bin aber zu keinem wesentlichen Resultate gekommen. In Anbetracht der betonten Mängel der Technik kann ich doch nicht ausschließen, daß besondere Hirngebiete besonders betroffen waren. Was endlich die gequollenen, varikösen, mangelhaft gefärbten Markscheiden betrifft, so habe ich schon anderswo die Gründe dargelegt, warum solchen Befunden kein Wert beizumessen ist. Über den relativen Reichtum der Achsenzylinder ergaben alte und neue Färbungen kein sicheres Urteil. Bezüglich des Wertes von Anschwellungen und Aufrollungen an den Achsenzylindern kann ich bloß das bezüglich der Markscheiden Gesagte wiederholen.

Weiteres über die um die Plaques herum liegenden Achsenzylinder soll später unten angeführt werden.

Die Plaques.

Das Historische über diese eigentümliche Plaquesbildung läßt sich ziemlich kurz zusammenfassen. 1898 beschrieb Redlich eine eigenartige Veränderung, welche er in der Hirnrinde in 2 Fällen

seniler Demenz beobachtete. Er nannte sie miliare Sklerosen und auf Grund seiner Karminpräparate hielt er solche Plaques für eigenartig gewucherte Glia. 1904 bemerkt ALZHEIMER, daß bei senilen Dementen häufig „es in der Rinde zur Bildung miliarer Plaques, die einen Filz feinster, wirr durcheinanderlaufender Gliafäserchen darstellen (miliare Sklerosen REDLICHS)“ kommt. 1906 beschrieb ALZHEIMER in der Versammlung südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen den Fall I und machte dabei auf miliare Herdchen in der Hirnrinde aufmerksam, welche durch Einlagerungen eines eigenartigen Stoffes verursacht seien. 1906 fand MIJAKE bei zwei senildementen Greisen die Plaques, welche er als Gliarosetten bezeichnet. 1907 hat FISCHER (dem scheinbar die ALZHEIMERsche Beschreibung entgangen war) ein größere Anzahl von Gehirnen bei seniler Demenz untersucht und dieselben Plaques in den meisten derselben gefunden. Er nannte sie drusige Nekrosen; in 45 Fällen von progressiver Paralyse, 10 normalen Gehirnen und 10 Fällen verschiedenster „nichtorganischer“ Psychosen, fand er an einer großen Anzahl von Schnitten aus den verschiedensten Rindenregionen nirgends ähnliche Veränderungen; nur unter 7 Fällen von Hirnatrophie nach Erweichungsherden waren in einem Falle ganz vereinzelt die gleichen Herde nachzuweisen.

FISCHER, der hauptsächlich das BIELSCHOWSKYsche Verfahren angewandt hat, kam „zu dem überraschenden Resultat, daß die Fälle ohne ‚drusige Nekrosen‘ einfache senile Demenzen waren mit einfacher Abnahme aller geistigen Fähigkeiten, während die mit Drusen Fällen mit mehr oder weniger ausgesprochener Presbyophrenie mit Konfabulationen und gröberen Störungen der Merkfähigkeit entsprachen.“ Er glaubte endlich aufmerksam machen zu dürfen, daß 1. „es bei der senilen Demenz ganz eigenartige keulenförmige Wucherungserscheinungen an den Neurofibrillen gibt, die in dieser Art im Gehirn bisher unbekannt sind, und 2. daß wir in den ‚drusigen Nekrosen‘ das wichtigste anatomische Substrat der Presbyophrenie haben.“ 1908 veröffentlichte BONFIGLIO eine kurze Mitteilung über Fall IV. Er behauptet, daß es sich bei den drusigen Nekrosen weder um eine Einlagerung von fremden Substanzen in der Hirnrinde handelt, noch daß die von FISCHER beschriebenen Achsenzylinderbilder regenerativer Art seien. BONFIGLIO nimmt an, daß die Veränderung im Innern einer Ganglienzelle und in den Endknöpfen beginne und daß die zentralen Massen nekrotischen Resten der Ganglienzelle entsprächen. Fast gleichzeitig (April 1908) kam aber FISCHER zu einer von seiner alten etwas verschiedenen, etwas merkwürdigen Ansicht: er sah nämlich, „daß das Zentrum der Drusen aus feinsten Fäserchen besteht, die sternförmig oder zu zopfähnlichen Strömen vereinigt, in ihrem Aussehen vollkommen Drusen von Streptotricheen gleichen und die das eigenartige zeigen, daß sie sich immer nur an ein kleines Rindengefäß anschließen. Im Mikroskop sahen die zentralen Teile der Drusen genau so aus wie Bakteriendrusen, die aber das Eigenartige hatten, daß sie keinerlei Entzündung setzen, sondern als einzige Reaktion die

Wucherung der Neurofibrillen verursachen. Züchtung wurde schon bei mehreren Fällen gemacht, jedoch bis jetzt ohne Resultat."

September 1908 teilte HÜBNER der 80. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Köln mit, daß er die Plaques in den verschiedenen Teilen desselben Gehirns ungleich häufig vorkommen sah: im Kleinhirn traten solche niemals hervor, einmal hat er sie im Thalamus opticus angetroffen. Nach seiner Ansicht stehen die Plaques fast ausnahmslos zu Gefäßen in Beziehung; meist sind die Drusen ganz zellfrei; wenn aber Zellen darin liegen, so handelt es sich häufiger um Glia- als um Ganglienzellen. In den einzelnen Herden unterscheidet Verfasser vier Bestandteile: a) eine zentral gelegene Anhäufung von mit Arg. nitr. dunkelbraun gefärbten Massen, die häufig eine radiäre Streifung aufweist, b) oft tritt hierzu noch eine Verdichtung oder stärkere Färbbarkeit des umgebenden Gewebes hinzu, c) in größeren Herden bildet sich um die zentralen Massen ein heller Hof, d) bei einem Teil der Fälle sieht man in der Umgebung der Drusen Verdickung und Kolbenbildungen an den Neurofibrillen (FISCHER) ähnlich den von PERRONCITO u. a. als Regenerationsprozeß beschriebenen Formen. In den Gehirnen senil Dementer hat er solche Kolben auch frei im Gewebe liegen sehen. Was die Deutung der Drusen anlangt, so handelt es sich seiner Ansicht nach nicht um Bakterien; er ist vielmehr geneigt, sie als Abbauprodukte anzusehen. Auf Grund seiner Untersuchungen glaubt Verfasser, daß die Behauptung, die Plaques seien charakteristisch für die Presbyophrenie (FISCHER) oder für manche Fälle seniler Epilepsie (LERI, SEILER) sich nicht aufrecht erhalten läßt. Das oben Besprochene dürfte ungefähr dem heutigen Stand unserer Kenntnisse über diese merkwürdigen Plaques entsprechen.

Die Beschreibung der Einzelheiten, welche diese Plaques darbieten, ist im Falle I und im Falle III oben in extenso mitgeteilt. Hier will ich so kurz als möglich meine etwas von denjenigen der anderen Autoren abweichenden Beobachtungen zusammenfassen. Es kommen hauptsächlich zwei Punkte in Betracht; die Frage der Entstehung und des Wesens der Plaques und die Frage ihrer Bedeutung für die histologische Differentialdiagnose der Psychosen.

1. Das Zustandekommen und das Wesen der Plaques.

Ich glaube beweisen zu können, daß die frei im Gewebe und die um die Gefäße herum vorkommenden Plaques, teils wegen ihrer morphologischen Eigentümlichkeiten, noch mehr aber wegen ihrer Färbereaktionen für identisch ge-

halten werden müssen. Diese Behauptung stütze ich auf die übereinstimmenden Ergebnisse aller, insbesondere aber auf die Ergebnisse der beim Falle III angewandten Färbungen. Schon aus diesem Grunde kann ich mit der Behauptung Bonfiglios nicht übereinstimmen, daß die Plaques sich um eine veränderte Ganglienzelle herum bilden, bzw. daß die in den terminalen Phasen des Prozesses vorkommenden stark von Silbernitrat imprägnierten Massen nekrotischen Resten der Ganglienzellen entsprechen. Außerdem habe ich zu selten veränderte Zellen im Innern einer Plaque gesehen (Tafel XVII, Fig. 4), um eine solche Auffassung teilen zu können. Die ganz seltenen Bilder scheinen der Ausnahme eher als der Regel, ja sogar einem Zufall zu entsprechen.

Gegen die Entstehung der Plaques aus veränderten Ganglienzellen spricht der weitere Umstand, daß sie ziemlich zahlreich an der äußersten Grenze der weißen Substanz sowohl als in der obersten subpialen Rindenschicht vorkommen. Mögen auch vereinzelte Ganglienzellen in der subpialen Rindenschicht vorhanden sein, so scheint doch die Zahl derselben derjenigen der Plaques nicht entsprechend; man müßte höchstens annehmen, daß sich um jede in diesen Windungspartien vorkommende Ganglienzelle herum eine Plaque bildet.

Wir sahen, daß in allen meinen Fällen die Fibrillenveränderung und die Plaquesbildung nebeneinander vorkommen; so drängt sich die Vermutung auf, daß es zwischen den beiden Vorgängen Beziehungen gibt; welcher Art aber dieselben sind, ist noch nicht festgestellt.

Jedenfalls möchte ich darauf aufmerksam machen, was von den Autoren noch nicht beschrieben ist, daß es in der Hirnrinde einfache herdförmige Verdichtungen des Gliaretikulums gibt. Diese Verdickungen wie sie — von den Einlagerungen abgesehen — Tafel XX, Fig. 2 u. 3, darstellen, entsprechen wahrscheinlich dem ersten Anfangsstadium (nicht dem äußersten Teil) der Plaques. In diese Verdickungen hinein scheinen dann Einlagerungen stattzufinden. Möglicherweise geht nun der Verdickung des Retikulums ein Zerfall der feinsten nervösen Strukturen voraus? Nachweisen läßt sich das nicht. Aber da wir in solchen Stellen mit einem verdickten Retikulum oft die ersten Andeutungen von Einlagerungen sehen, so ist die Verdickung des diffusen protoplasmatischen Gliaretikulums höchstwahrscheinlich das erste Stadium der Plaquesbildung. — Wie sind nun die übrigen Bilder zu deuten? Die von mir gegebene Beschreibung

und Einteilung (Fall III) der Plaques in mehrere konzentrische Schichten scheint eine ganz sekundäre Bedeutung zu haben; ich glaube, daß man, um das Wesen der Plaques zu verstehen, zwei nebeneinander verlaufende Prozesse von einander trennen muß: 1. Die Verdickung des diffusen protoplasmatischen Gliaretikulums und 2. die reaktiven Veränderungen, welche um die Einlagerungen herum zustande kommen. Die Glia wuchert also um die Einlagerungen herum und kapselt dieselben ein, wie sie es überhaupt jedem fremden Körper (im weitesten Sinne) gegenüber zu tun pflegt. Als was sind nun alle die in den Plaques bei den verschiedenen Stadien derselben vorkommenden Einschlüsse zu deuten? Eine genauere Darstellung der erwähnten Einschlüsse ist mir durch die Anwendung von verschiedenen Methoden gelungen; doch, um mich vorsichtig auszudrücken, möchte ich nur sagen, daß die Resultate der angewandten Färbungen (sog. Verdrängungsmethoden) darauf hindeuten, daß der Inhalt der Plaques aus verschiedenen Substanzen bestehen kann (Tafel XX, Fig. 3, 5, 6). Was die angewandten, sog. mikrochemischen Reaktionen betrifft, so ergaben einige, wie wir sahen, ganz unbestimmte Resultate (Fett, Glykogen); einige fielen vollständig negativ aus (Kolloid, Fibrin, Fettsäure). Über die Natur der Plaqueseinlagerungen kann ich also schwer etwas aussagen, ebensowenig über die Bedeutung der massenhaft vorkommenden fuchsinophilen Granula (Tafel XX, Fig. 11, 17): daß letztere in einer solchen Anzahl nur unter pathologischen Umständen auftreten, ist jedenfalls unzweifelhaft.

Was die nadelartige, radiäre Streifung in der zentralen Masse (Tafel XX, Fig. 15) betrifft, so ist sie mit den verschiedensten Methoden ziemlich leicht darstellbar (Bielschowsky, van Gieson, Coca-Borrel, Fuchsin-Lichtgrün usw.). Ich nehme als wahrscheinlich an, daß dieses besondere Aussehen durch das Vorhandensein einer besonderen kristalloiden Substanz zustande kommt. Das Übereinstimmen von solchen Bildern bei den verschiedenartigsten Fixierungen (Alkohol und Formol) und Färbungen macht wahrscheinlich, daß es sich nicht um einen bei der Fixierung extrahierten, nachher niedergeschlagenen Stoff handelt. Jedenfalls scheint es eine sowohl in Formol als in Alkohol nicht gänzlich lösbare, dazu sehr leicht durch verschiedene Färbemittel färbbare Substanz zu sein. Ich bin auch nicht in der Lage zu entscheiden, welche Bedeutung den sich violett bei Bielschowskyschen und den sich grün bei der modifizierten Mannschen Färbung färbenden Körperchen zuzuschreiben ist.

Die Achsenzylinder spielen bei der Morphologie der in meinen Fällen vorkommenden Plaques eine ganz untergeordnete Rolle. Achsenzylinder, welche eine Plaque durchziehen, und ebenso die von Fischer und Hübner beschriebenen Keulenbildungen habe ich nicht beobachten können.

Bilder, welche an Bielschowskyschen Präparaten als Achsenzylinder imponieren, haben sich durch Anwendung von geeigneten Gliafärbungen (s. Fall III) als Gliabestandteile (meistens faserige) (Tafel XXIII, Fig. 2) erkennen lassen, welche Fasern aus den benachbarten Gliazellen hinaus in die Plaque hineindringen. Ebenso ist das Fibrillennetz um die Plaques herum ganz leicht als gliös zu erkennen*). Manche Schwierigkeiten hat mir das Unterscheiden der Achsenzylinder von den Resten der veränderten Ganglienzellen bereitet. Doch kommen — wie schon erwähnt — Ganglienzellen selten in den Plaques vor. Terminalstadien der Plaques sind, meiner Ansicht nach, einfach von einer ungefähr runden in einem Gliafilz eingekapselten Masse, wie sie Tafel XXIII, Fig. 3 wiedergibt, dargestellt. Wie gesagt, man muß sich vor einer Verwechslung sowohl mit Amyloidkörperchen als mit der beschriebenen Verdickung der Adventitia hüten.

Daß die von mir beschriebenen Plaques identisch mit den von Fischer und Hübner beschriebenen sind, scheint mir sehr wahrscheinlich. Zu betonen ist jedoch, daß weder Fischer noch Hübner von der ganz eigenartigen Fibrillenveränderung sprechen. In meinen Fällen bietet dagegen gerade das Einhergehen der Fibrillenveränderungen mit der Plaquesbildung einen wesentlichen Befund.

Wenn uns nach diesen Darlegungen über die Entstehung und das Wesen der Plaques noch manches dunkel bleiben muß, so scheint es jedenfalls doch als das wahrscheinlichste, daß wohl durch Untergang von nervösem Gewebe eine Verdichtung des Gliaretikulums eintritt, in das dann pathologische Stoffwechselprodukte noch unbekannter Art abgelagert werden. Sie erfahren dann im

*) Anhang bei der Korrektur. Oppenheim (Neurol. Zentralbl., 16. April 1909) schreibt: „Die keulenartigen Wucherungen in der Umgebung der Drusen erwiesen sich bei der Weigertschen Gliafärbung zum größten Teil als zweifellos gliöse Elemente. Ebenso war um die Drusen die faserige Glia in charakteristischer Anordnung gewuchert".

Gewebe liegend mannigfache Veränderungen, die sich durch verschiedene Färbbarkeit kundgeben, wie wir das z. B. bei den Corpora amylacea auch sehen. Das umgebende Gliagewebe reagiert auf diese Einlagerungen durch Bildung großer Gliazellen, welche zuweilen reichliche Fasern bilden und den Herd einkapseln.

Ich will noch kurz erwähnen, daß verschiedene Stoffe bei der Alkoholfixierung aus dem Gehirn extrahiert und nachher niedergeschlagen werden können. Ich beziehe mich in dieser Hinsicht ganz kurz auf die Textfiguren Nr. 4, 5, 6; eine Verwechslung mit den beschriebenen Plaques dürfte allerdings kaum in Betracht kommen. Ebensowenig dürften die sog. Lichtungsbezirke in Betracht kommen.

2. Die Deutung der Plaques in klinischer Beziehung.

Die von Fischer vermutete Spezifität der Plaques kann nicht aufrecht erhalten werden, wenn auch zugegeben werden muß, daß sie für die senile Demenz einen wichtigen Befund darstellen.

Ich will kurz erwähnen, daß in der Hirnrinde eines von Dr. Doinikow im hiesigen Laboratorium untersuchten Meerschweinchens eigentümliche Gebilde auftraten, welche an diese Plaquesbildung erinnerten. Die Lokalisation der Plaques entsprach ungefähr derjenigen, welche bei meinen Fällen beobachtet worden ist: eine Fibrillenveränderung der Ganglienzellen fehlte vollständig. Da kein in der Weigertschen Gliabeize fixiertes Material vorhanden war, so war es unmöglich, die für Fall III angewandten Methoden zu benützen. Über die Möglichkeit und die eventuelle Bedeutung eines solchen Befundes bei Tieren müssen also weitere Versuche angestellt werden. Noch wichtiger ist, daß Dr. Alzheimer in der Hirnrinde von einem 31jährigen Tabetiker, welcher geistesgesund gewesen sein soll, diese Plaques gefunden hat (Tafel XX, Fig. 6, 11, 17).

Von diesen Ausnahmen abgesehen sind die Plaques im hiesigen Laboratorium sehr oft (viel seltener die eigentümliche Fibrillenveränderung) bei senilen Dementen gefunden worden; Dr. Cerletti hat ziemlich oft nicht nur die Plaques, sondern auch die besonderen Fibrillenveränderungen (jedoch nur in ganz vereinzelten Ganglienzellen) bei sog. geistesgesunden Greisen angetroffen (Tafel XVII, Fig. 17). In diesen zuletzt erwähnten Fällen fehlten manchmal eigentliche arteriosklerotische Herdläsionen des Gehirns; manchmal waren sie mehr oder weniger zahlreich vorhanden.

Redlich, Fischer und Hübner sprechen nun nicht von der eigentümlichen Fibrillenveränderung, die sich in unseren Fällen fanden. Aus Untersuchungen, die im hiesigen Laboratorium gemacht worden sind, geht hervor, daß der oben betonte Hauptbefund in unseren Fällen, d. h. das Einhergehen der Fibrillenveränderung mit der Plaquesbildung (welches auch die Beziehungen der beiden Vorgänge sein mögen) bis jetzt hauptsächlich bei Greisen und senilen Dementen beobachtet worden ist.

Was aber nun die Befunde in unseren Fällen von den Befunden bei der senilen Demenz unterscheidet, das sind zunächst quantitative Verschiedenheiten. Jedenfalls hat die Untersuchung einzelner Gehirne von Greisen und sehr zahlreicher Fälle von seniler Demenz gezeigt, daß die beschriebenen Fibrillenveränderungen in den Ganglienzellen hier recht selten zu finden sind. Bei unseren Fällen haben sie sich bei einem großen Teil aller Zellen gezeigt.

Auch die Plaques sind zahlreicher und größer als sie bei den senilen Dementen zu sein pflegen.

Dazu kommt dann noch, daß man selbst bei den schwersten Fällen von seniler Verblödung kaum einen erheblichen Ausfall von Ganglienzellen in der Hirnrinde und eine dadurch bewirkte Störung der Zellarchitektonik feststellen kann. In unseren Fällen ist beides sehr auffällig gewesen.

Auch die Vermehrung der Randglia, die Gliafaserproduktion in der Hirnrinde selbst, das massenhafte Auftreten stäbchenartiger Gliazellen, die bei der senilen Demenz nur selten zu beobachten sind, spricht für viel schwerere Ausfälle im nervösen Gewebe der Hirnrinde. Auch die Wucherung der Gefäße, wenn sie auch bei der senilen Demenz nicht ganz fehlt, pflegt wohl nie dort so deutlich hervorzutreten.

Wenn wir dann noch weiter sehen, daß unsere Fälle zum Teil noch jüngeren Jahren angehörten, während die senile Demenz nach unseren Erfahrungen vor dem 65. Jahre sehr selten ist, und wenn wir weiter sehen, daß das klinische Bild wesentlich von der senilen Demenz abwich, indem sich sehr starke psychotische Erscheinungen und Herdsymptome bemerkbar machten, dann müssen wir wohl Bedenken haben, unsere Fälle der senilen Demenz einzureihen.

Aber auch von der Arteriosklerose glaube ich, müssen wir diese Fälle abtrennen. Die Arteriosklerose erweist sich als eine in Herden auftretende Erkrankung. Die Veränderungen in unseren Fällen waren diffus, nirgends waren Herde nachweisbar. Nirgends fanden sich Blutungen und Erweichungen. An den Gefäßen waren eigentliche arteriosklerotische Prozesse nicht nachweisbar.

Auch klinisch waren die Fälle abweichend von der Arteriosklerose durch das Hervortreten psychischer Erscheinungen, durch den kontinuierlich fortschreitenden Verlauf, durch den Mangel apoplektiformer Anfälle. Nur in einem Falle war ein Anfall beobachtet worden, der als ein epileptiformer geschildert wird.

Über die Beziehungen zu den luetischen Veränderungen ist schon früher ausführlich gesprochen worden. Jedenfalls fehlen in Gehirnen von allen Fällen vaskulärer Lues gewöhnlich die beschriebenen Plaques und Ganglienzellenveränderungen. Bezüglich der klinischen Erscheinungen ist hervorzuheben, daß unsere klinischen Begriffe über die Symptome luetischer Psychosen augenblicklich vielfache Umwandlungen durchmachen, aber die Umgrenzung derselben noch sehr unsicher erscheint. So ist es schwer, nach dem gegenwärtigen Stande unserer klinischen Kenntnisse die Zugehörigkeit dieser Fälle zur Lues auszuschließen oder zu behaupten. Das scheint noch schwieriger, da wir ja sehen, daß der Fall IV direkte Beziehungen zur Lues aufwies. Hier entsprach auch das klinische Bild einer bekannten Form der endarteritischen Lues durch das massenhafte Hervortreten von Gehörshalluzinationen. In den anderen Fällen aber sprach die Anamnese gegen Lues, in einem Fall (II) auch die Serumreaktion.

So können wir nur sagen, daß sich bei drei Fällen keine Anhaltspunkte ergeben, daß der Prozeß ein luetischer ist. Der Fall IV würde dafür sprechen, daß die gleichen auffälligsten Veränderungen der drei ersten Fälle (Ganglienzellenfibrillenerkrankung und Plaques) auch bei alten Fällen vaskulärer Lues vorkommen können. Dabei muß unentschieden bleiben, ob sich überhaupt derselbe Krankheitsprozeß, wie er sich bei den drei ersten Fällen findet, zu einer Hirnlues dazu entwickelt hat, was mir wahrscheinlicher erscheint, oder ob bei alten Fällen von Hirnlues, Plaques und Ganglienzellenfibrillenveränderungen der beschriebenen Art vorkommen.

Nach allen diesen Ausführungen kommen wir zu dem Schluß, daß wir wenigstens in den drei Fällen Krankheitsbilder

eigener Art vor uns haben dürften. Sie sind anatomisch gekennzeichnet durch eine Atrophie der Hirnrinde weitgehendster Art, es kommt dabei zu massenhaften Zellausfällen, zu eigenartiger Fibrillenerkrankung der Ganglienzellen, zu starker Wucherung der faserigen Glia, zur Bildung zahlreicher stäbchenartiger Gliazellen, zur Ablagerung eigentümlicher Stoffwechselprodukte in Form von Plaques in der Hirnrinde, zu leichten Wucherungserscheinungen an den Gefäßen, zur massenhaften Anhäufung lipoider Substanzen in den Ganglienzellen, Gliazellen und Gefäßen. Der pathologische Prozeß erinnert in mannigfacher Beziehung an die Befunde bei der Dementia senilis. Doch sind die Veränderungen in diesen Fällen viel weitgehender, obwohl es sich zum Teil um präsenile Erkrankungen handelt. Auch in klinischer Beziehung sind die Fälle eigenartig. Neben wechselnden Stimmunganomalien in den verschiedenen Fällen und wechselnden psychotischen Bildern macht sich schon sehr frühzeitig eine schwere Störung des Gedächtnisses und ein rascher Nachlaß der Intelligenz bemerkbar: ohne daß Anfälle dazwischentraten, konnten Symptome auftreten, die auf eine besonders tiefgehende Erkrankung bestimmter Rindenbezirke hindeuten (Herdsymptome).

Es wird der weiteren Forschung überlassen bleiben müssen, durch Häufung kasuistischer Beiträge das Symptomenbild und die histologischen Veränderungen dieser Krankheitsformen genauer abzugrenzen und namentlich auch festzustellen, ob sie etwa mit den Rückbildungsjahren in ätiologische Beziehung gebracht werden können.

München, Dezember 1908.

Literaturübersicht.

1) Achúcarro, Zur Kenntnis der pathologischen Histologie des Zentralnervensystems bei Tollwut. Diese Hefte 1909, Bd. III, H. 1.
2) Ders., Sur la formation de cellules à bâtonnet (Stäbchenzellen) et d'autres éléments similaires dans le systéme nerveux central. Travaux du Laboratoire de recherches biologiques de l'Université de Madrid, 3. me fascicule 1908, tome VI, Aôut.
3) Albrecht, Zellular-Pathologie. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 1907, Bd. I, H. 1.
4) Alzheimer, Die Kolloidentartung des Gehirns. Arch. f. Psych., Bd. XXX.
5) Ders., Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Jena 1904, Fischer.
6) Ders., Über den Abbau des Nervengewebes. Ref. in Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. LXIII, p. 568. Kongr. zu München, April 1906.
7) Ders., Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. 37. Vers. südwestdeutscher Irrenärzte in Tübingen am 3. u. 4. Nov. 1906. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1907, Bd. XVIII, H. 3.
8) Aschoff, Über Arteriosklerose und andere Sklerosen des Gefäßsystems. Beihefte zur medizinischen Klinik 1908, 4. Jahrg., H. 1.
9) Bonfiglio, Di speciali reperti in un caso di probabile sifilide cerebrale. Rivista sperimentale di Freniatria 1908, Vol. XXXIV, fasc. 1—3.
10) Ders., Circa le alterazioni della corteccia cerebrale etc. Diese Hefte, 3. Band, 2. H., 1909.
11) Cajal, Variaciones morfologicas, normales y patologicas del reticulo neuro fibrilar. Trabajos del Laboratorio de investigaciones biologicas de la Universidad de Madrid 1904, Tome III.
12) Ders., La lesiones del reticulo de las celulas nervosas en la rabia. Ibid. Ibid.
13) Cerletti, Sopra alcuni rapporti fra le cellule a bastoncello (Stäbchenzellen) e gli elementi nervosi nella paralisi progressiva. Rivista sperimentale di Freniatria 1905, Vol. XXXI.
14) Ders., Sopra speciali corpi a forma navicolare nella corteccia cerebrale normale e patologica e sopra alcuni rapporti fra il tessuto cerebrale e la pia madre. Rivista sperimentale di Freniatria 1908, Vol. XXXIV, fasc. 1—2.

15) Coca, Die Bedeutung der „Fibroglia"-Fibrillen. Eine embryologische Studie. Virchows Arch. 1906, Bd. CLXXXIV, H. 2. Ref. Zeitschr. f. wiss. Mikr. 1907, Bd. XXIV, p. 317.
16) Doinikow, Beitrag zur vergleichenden Histologie des Ammonshorns. Journal f. Psych. u. Neurol. 1908, Bd. XIII.
17) Donaggio, Effeti dell'azione combinata del digiuno e del freddo nei mammiferi adulti. Rivista sper. di Freniatria 1906, Vol. XXXIII, Fasc. 1—2.
18) Dupré, Stäbchenzellen bei progressiver Paralyse. Inaug.-Diss. Freiburg i. Br., 1908.
19) Fischer, Miliare Nekrosen mit drusigen Wucherungen der Neurofibrillen, eine regelmäßige Veränderung der Hirnrinde bei seniler Demenz. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol., Bd. XXII, p. 44.
20) Ders., Über den fleckweisen Markfaserschwund in der Hirnrinde bei progressiver Paralyse. Verh d. Gesellsch. d. deutschen Naturf. u. Ärzte, 79. Vers. z. Dresden, Sept. 1907, p. 241.
21) Ders., Die Histopathologie der Presbiophrenie. Jahresvers. d. Deutschen Ver. f. Psychiatrie zu Berlin am 24. u. 25. April 1908. Ref. Allg. Zeitschr. f. Psych., Bd. LXV, p. 500.
22) Held, Über den Bau der Neuroglia und über die Wand der Lymphgefäße in Haut und Schleimhaut. Abhandl. d. math.-phys. Klasse d. K. Sächs. Gesellsch. d. Wiss., Leipzig 1903, Bd. XXVIII, Nr. 4.
23) Ders., Zur weiteren Kenntnis der marginalen Neuroglia. Verh. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte, 79. Vers. zu Dresden, Sept. 1907, p. 463.
24) Hübner, Zur Histopathologie des senilen Gehirns. 80. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte in Köln. Ref. Neurol. Zentralbl. 1908, No. 20, 16. Oktober, p. 997.
25) Herxheimer und Gierlich, Studien über die Neurofibrillen im Zentralnervensystem. Wiesbaden 1907, Bergmann.
26) Mijake, Beiträge zur Kenntnis der Altersveränderungen der menschlichen Hirnrinde. Arbeiten aus dem Obersteinerschen neurologischen Institute in Wien, 1906, Bd. XIII.
27) Montesano, Le intossicazioni esogene ecc. Tesi di libera docenza. Roma 1908.
28) Nissl, Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histologische und histopathologische Arbeiten usw. Jena 1904, Fischer.
29) Perusini, Über die Veränderungen des Achsenzylinders und der Markscheide im Rückenmark bei der Formolfixierung. Zeitschr. f. Heilk. 1906, Bd. XXVII, H. 7. Abt. f. Pathol. Anatomie, H. 3.
30) Ders., Über einige Fasernaequivalentbilder des Rückenmarks nach Chrombehandlung. Ibidem, 1907, Bd. XXVIII. Suppl.-H.
31) Rachmanoff, Die Neurofibrillen und die chromatophile Substanz in den Nervenzellen (russisch). Ref. in Folia neurobiologica 1907, Bd. I, Nr. 1.

32) Redlich, Über miliare Sklerosen der Hirnrinde bei seniler Atrophie. Jahrb. f. Psych. u. Neurol. 1898, Bd. XVII.
33) Ribbert, Der Tod aus Altersschwäche. Bonn, Cohen 1908.
34) Rossi, L'arteriosclerosi del sistema nervosa centrale. Dissertazione di libera docenza. Pavia. 1906.
35) Schmaus, Über Lichtungsbezirke im Zentralnervensystem. Münch. med. Wochenschr. 1905, No. 12.
36) Spielmeyer, Von der protoplasmatischen und faserigen Stütsubstanz des Zentralnervensystems. Arch. f. Psych., Bd. XLII, H. 2.
37) Sträussler, Die histopathologischen Veränderungen des Kleinhirns bei der progressiven Paralyse mit Berücksichtigung des klinischen Verlaufes und der Differentialdiagnose. Jahrbücher f. Psych. 1906, Bd. XXVII, H. 1 u. 2.
38) Tello, Las neurofibrilles en los vertebrados inferiores. Trabajos del laboratorio de investigaciones biologicas de la Universidad de Madrid 1904, Tomo III.
39) Tranjen, Das Altern als abwendbare Krankheit, Halle, Marhold 1909.
40) Zimmermann, Über die Anwendung der Methode von Bielschowsky zur Darstellung der Bindegewebsfibrillen. Zeitschr. f. wiss. Mikr. 1908, Bd. XXV, H. 1.

Tafelerklärung.

Tafel XVII.

Alle Bilder sind mit Abbeschem Zeichenapparat gezeichnet. Fig. 17*a* und 17*b* sind nach Leitz' Ölimmersion $^1/_{12}$, Okular 8; alle übrigen Figuren mit Okular 12 gezeichnet. Da die allen den gegebenen Bildern entsprechenden Zellen massenhaft in jedem einzelnen der vier beschriebenen Fälle zu finden sind, wird nicht angegeben, aus welchem Falle die einzelnen Bilder stammen.

Fig. 17*a* und 17*b* stammen aus der Hirnrinde eines 97jährigen Greises, welcher geistesgesund gewesen sein soll (aus einem Präparate von Dr. Cerletti).

Die Tafel stellt einige Haupttypen der besonderen Fibrillenveränderung sowohl der kleinen als der großen Ganglienzellen der Hirnrinde dar. Bei 1, 2, 3, 4, 5, 18, 19 ist die ursprüngliche Form der Zelle relativ gut erhalten; bei 18 und 19 gibt sich die Zellkontur ganz blaß wie eine Art Schatten kund. Fig. 4 stammt aus der Mitte einer Plaque; das unter der Basis der Zelle liegende dicke Fibrillenband gehört zu einer anderen Zelle. Fig. 6 und 7 zeigen beide dieselbe Zelle bei verschiedener Einstellung. Fig. 9, 21, 22 sollen besonders die Schwierigkeit der Unterscheidung zwischen veränderten Neurofibrillen und den die Ganglienzellen umgebenden Achsenzylindern und Gliafasern und den adventitiellen Bindegewebsfasern veranschaulichen.

Bei 1, 2, 3, 4, 5, 9, 11, 24, 25 sind die mehr oder weniger veränderten Ganglienzellenkerne noch deutlich zu erkennen. Bei anderen Zellen 7, 10, 18, 23 ist es schwierig festzustellen, ob es sich entweder um veränderte, sei es ganz tief (Fig. 10) sei es homogen (Fig. 18) gefärbte Gliakerne oder um veränderte Ganglienzellenkerne handelt. Bei 23 doch höchst wahrscheinlich ein Gliakern; neben 9 ein solcher ganz tief, neben 18 ein solcher mit Chromatingerüstresten.

Fig. 12, 20, 21, 23 zeigen eine Art besonders verwickelten aus Fibrillen bestehenden Körben.

Fig. 13, 15, 16 stellen die Möglichkeit einer eventuell in Betracht kommenden Differentialdiagnose zwischen den verschiedenartig

von der Schnittführung betroffenen Gefäßen und den veränderten Fibrillen dar.

Bei 8, 12, 13, 15, 16, 20, 22 keine Spur von Protoplasma: es bleiben nur die veränderten Fibrillen übrig. Ebenso bei 24 und 25, obwohl bei beiden der Kern deutlich zu unterscheiden ist.

Tafel XVIII.

Alle Bilder sind nach Leitz' Ölimmersion $^1/_{12}$ Okular 12 mit Abbeschem Zeichenapparat gezeichnet. Für alle Bilder mit Ausnahme der Nr. 9 und Nr. 11 Toluidinblaufärbung (X; X_1; X_2, Toluidinblau Ludwigshafen): Nr. 9 Nisslsche Seifenmethylenblau Nr. 11 etwas modifizierte Mannsche Eosin-Methylenblaufärbung (Fixierung in der Weigertschen Gliabeize).

Fig. 1, 2, 3, 11. Besondere Art von Ganglienzellenveränderung. Das Zellprotoplasma gibt sich nur durch eine ganz leichte bei 1, 2 und 3 etwa metachromatische Färbung kund. Um diese offenbar dem umgewandelten Protoplasma entsprechende, eigenartig glasige, lichtbrechende Substanz herum deutliche mit Anilinfarbstoffen scharf gefärbte, jedenfalls veränderte, vielleicht chemisch umgewandelte Neurofibrillen. Bei 1 und 2 Gliakerne: bei 2 ist es schwer zu entscheiden, ob es sich um einen Glia- oder einen Ganglienzellenkern handelt. Bei 11 deutliches Kernkörperchen. Fig. 1 und 2 stammen aus dem Falle R. (II), Fig. 3 aus dem Falle D. (I), Fig. 11 aus dem Falle B. (III).

Fig. 4 und 5. Fall R. (II) besonders große Endothelsproßbildungszellen. Bei 4 treten die Beziehungen der oberen Endothelsprosse zur Gefäßwand bzw. die Art der Gefäßneubildung klar hervor.

Fig. 6 *a*, 6 *b* und 7 sowohl als Fig. *a* bis x_2 stellen verschiedene Typen von stäbchenähnlichen Zellen dar.

Fig. 6. Zwei stäbchenförmige Elemente umfassen eine Plaque. Dieselbe ist durch Toluidinblau metachromatisch gefärbt. Aus dem Falle D. (II).

Fig. 6 *b*, 7, 8. Stäbchenzellenähnliche besonders protoplasmareiche Elemente. Bei 7 und 8 große Anhäufung von fettähnlichen Substanzen im Protoplasma. Aus dem Falle D. (I): graue Substanz.

a, *b*, *c*, *d*, *e*, *h*, *i*, *k*, *l*, *m*, *o*, *p*, *q*, *r*, *s*, *w*, *z* stammen aus dem Falle R. (II), *g*, *i*, *o*, *b*, *c*, *z*, *d*, *h* (und zwar die hauptsächlich einem kurzen Typus entsprechenden) stammen aus der weißen, die übrigen aus der grauen Substanz.

f, *y*, x_0, x_1, x_2 stammen aus dem Falle S. (IV); *f* stellt den in diesem Falle sowohl in der grauen als in der weißen Substanz überwiegenden kurzen Typus der stäbchenähnlichen Elemente dar. Für die übrigen vgl. Text.

s, stäbchenähnliches Element mit einer aus einer Verfettung hervorgegangenen runden Einkerbung, wie man dies sonst bei Endothelzellen sieht.

f, *u*, *t*: kettenartige Zusammenfügung stäbchenähnlicher Elemente mit Gliazellen.

Fig. 9. Aus dem Falle D. (I); Gliazellenanhäufung aus der grauen Substanz. Teils ganz dunkel gefärbte chromatinreiche, teils helle, große Gliakerne. Durch Seifenmethylenblau sind einige Chromatinpünktchen metachromatisch gefärbt. Um die Kerne herum liegen ganz intensiv blau gefärbte Pünktchen.

Fig. 10. Aus dem Falle D. (I); Gliazellenanhäufung aus der weißen Substanz. Dunkelgefärbte große Kerne: das Protoplasma grenzt sich nur durch einen ganz dünnen metachromatisch gefärbten Streifen von dem umgebenden Gewebe ab. Sowohl innerhalb als außerhalb des Zellprotoplasmas von Toluidinblau intensiv metachromatisch gefärbte Schollen. Diese Schollen sind pathologische Einschlüsse (Abbauprodukte) in den sonst in der weißen Substanz normalerweise vorkommenden besonderen Gliazellen (vgl. ALZHEIMER, Taf. IX, Nr. 1).

Fig. 12 u. 15. Aus dem Falle R. (II); stark verfettete körnchenzellenähnliche Gliazellen. Aus der ersten zellarmen Rindenschicht.

Fig. 13 und 14. Große abgerundete teils mit Körnchen beladene Gliazellen. Grenze der grauen und weißen Substanz. Aus dem Falle D. (I).

Tafel XIX.

Alle Bilder sind mit dem Abbeschen Zeichenapparat gezeichnet. Für Nr. 10, 11, 12, 13, 14: Leitz' Ölimmersion $^1/_{12}$, Okular 3, für alle übrige Okular 12.

Fig. 1—9 stellen die besonders veränderten Neurofibrillen nach Eisenhämatoxylinfärbung (WEIGERT, HEIDENHAIN) dar. Bei 1 und 3 durchlaufende Gliafasern, welche sich aber gut von den veränderten Fibrillen unterscheiden lassen. Bei 1, 3 und 9 besonders lichtbrechendes glasiges Aussehen der Protoplasmareste (?).

Fig. 2 und 6 zeigen dieselbe Zelle bei verschiedener Einstellung. Bei 7 keine Fortsätze: abgerundete wahrscheinlich verfettete Zelle mit zahlreichen Vakuolen.

Fig. 10—13: stark verfettete Gliazellen aus der ersten zellarmen Rindenschicht. Traubenartige Anordnung der fettähnlichen durch das Eisenhämatoxylin intensiv gefärbten Substanzen. Aus dem Falle R. (II).

Fig. 14. Ein Gefäß mit einer besonders großen mit intensiv gefärbten Körnchen beladenen Adventitiazelle. Aus dem Fall R. (II).

Fig. 15—24 stellten verschiedene Typen der an der Grenze der Plaques gewucherten Gliazellen dar. Etwas modifizierte Indigokarminfärbung nach COCA. Aus den Fällen D. und R. (I und II).

Fig. 15, 18, 19, 24 Gliazellen, welche wahrscheinlich keine Faser gebildet haben bezw. nie zur Fasernbildung kommen.

Fig. 21. Eine gewöhnliche Spinnenzelle. Aus der, normalerweise von Spinnenzellen freien, tiefen grauen Substanz.

Fig. 16, 17, 20, 24 besonders große protoplasmareiche sich den Markscheiden anpassende Gliazellen. Bei 17 neben zahlreichen kleineren eine besonders stark geschwollene Markfaser.

Fig. 22, 23. Stark hypertrophische Gliazellen. Ob alle die bei 15, 19, 20, 23, 24 im Protoplasmaleib vorhandenen scheinbar leeren Löcher den vom Zelleib umgebenen Nervenfasern entsprechen, ist es sehr schwierig festzustellen. Höchtwahrscheinlich entsprechen die peripheren Protoplasma-Einkerbungen der Kontur der umgebenden Nervenfasern.

Tafel XX.

Kürzungen in der Tafelerklärung: *ax* = Axenzylinder; *cap* = Capillare; *glz* = Gliazelle.

Alle Bilder sind mit dem Abbeschen Zeichenapparat gezeichnet. Fig. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 11, 15 nach Leitz' Ölimmersion $^1/_{12}$, Okular 3. Fig. 17 mit Okular 5, die übrigen mit Okular 12.

Fig. 1. Aus dem Falle R. (II). Einfache starke bindegewebige Verdickung der Pia. (Hirnrinde). Scharfe Abgrenzung der Glia- von den bindegewebigen Fasern. Scharf ausgeprägte Membrana limitans. Die oberflächliche Gliafaserschicht ist jedenfalls enorm verbreitert. Färbung nach Benda.

Fig. 2. Eine Plaque. Das umgebende Gewebe geht in die verdickte Plaque allmählich über. Formolfixierung: Nachbehandlung mit der Weigertschen Markscheidenbeize. Achsenzylinderfärbung nach Kaplan, kurze Differenzierung. Untere Grenze der ersten zellarmen Rindenschichte. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 3. Eine Plaque. Die in der Plaque enthaltenen Einlagerungen sind teils rot, teils grün gefärbt. Etwas modifizierte Indigokarminfärbung nach Coca. (Vorbehandlung mit Chromsäure). Aus dem Falle D. (I).

Fig. 4. Eine mit dem Pappenheim-Unnaschen Gemisch gefärbte Plaque. Alkoholfixierung. Stäbchenähnliche Elemente um die Plaque herum. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 5. Eine mit Fuchsin-Lichtgrün gefärbte Plaque. Sowohl die roten Pünktchen als die grünen Körperchen entsprechen Einlagerungen. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 6. Färbung der fuchsinophilen Granula. Die in der Plaque enthaltenen Körperchen sind ganz verschieden von Osmiumsäure geschwärzt. Die roten Pünktchen entsprechen teilweise fuchsinophilen Granula, teilweise quergeschnittenen Gliafasern. Aus der Hirnrinde eines 31jährigen Tabikers, welcher geistesgesund gewesen sein soll.

Fig. 7. Aus demselben Falle. Dieselbe Färbung. Stellt die Anhäufung der fuchsinophilen Granula um die Plaque herum dar.

Fig. 8. Wegen des eigentümlichen Aussehens der veränderten Neurofibrillen kann die Differentialdiagnose mit einem langgeschnittenen Gefäß in Betracht gezogen werden. — Aus dem Falle R. (II).

Fig. 9. Amöboide [?] Einschlüsse enthaltende, Markfasern ganz umfassende Gliazelle. Aus dem Falle R. (II). Färbung mit Indigo-Karmin.

Fig. 10. Veränderte Neurofibrillen. Färbung mit Fuchsin-Lichtgrün. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 11. Wie bei Fig. 6 und 7. Zeigt am deutlichsten die verschiedenen Nuancen der Osmiumsäureschwärzung und die Anhäufung der fuchsinophilen Granula.

Fig. 12. Wie bei Nr. 9. Aus dem Falle R. (II).

Fig. 13. Veränderte Neurofibrillen. Färbung mit Fuchsin-Lichtgrün. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 14. Veränderte Fibrillen in einer großen Pyramidenzelle. Färbung mit dem Mallorvschen Gemisch. Aus dem Falle R. (II).

Fig. 15. Eine um ein Gefäß herum liegende Plaque. Eigentümliches nadelförmiges Aussehen der Einlagerungen (Kristalle; nadelähnliche Substanzen). Färbung mit Fuchsin-Lichtgrün. Aus dem Falle D. (I).

Fig. 16. Wie bei Fig. 13; aus demselben Falle.

Fig. 17. Wie bei Fig. 6, 7, 11: aus demselben Tabikergehirn. Stellt die Anhäufung der fuchsinophilen Granula in der Mitte der Plaque dar. Um die Plaque herum durchlaufende Achsenzylinder.

Tafel XXI.

Fig. 1 ist mit Planar Zeiss ohne Okular bei 1,2 m Plattenabstand photographiert.

Übersichtsbild. — Seitenfläche aus dem Parietallappen. Aus dem Falle R. (II). — Toluidinblaufärbung. — Starke Ausfälle in der 3. Rindenschicht: dafür Vermehrung der Gliazellen.

Fig. 2 ist mit Planar Zeiss ohne Okular bei 1,2 m Plattenabstand photographiert.

Übersichtsbild. — Miliare Plaques in der Hirnrinde, besonders in der 2. Rindenschicht. Etwas modifizierte Mannsche Färbung (Fixierung in der Weigertschen Gliabeize). Aus dem Falle B. (III).

Tafel XXII.

Fig. 1 u. 2 sind mit Planar Zeiss ohne Okular bei 1,2 m Plattenabstand photographiert.

Fig. 1. Übersichtsbild. Aus dem Falle I. Parietallappen. Weigertsche Markscheidenfärbung. — Miliare Lichtungen in dem Markscheidengeflecht an der Grenze der Radii. Stellt das Negativ des in Fig. 2 wiedergegebenen Bildes dar, bei welchem die Plaques positiv imprägniert sind.

Fig. 2. Übersichtsbild. Aus dem Falle II. Miliare Plaques in der Hirnrinde. Bielschoskysche Methode.

Tafel XXIII.

Fig. 1 ist mit Planar Zeiss ohne Okular bei 1,2 m Plattenabstand photographiert.

Übersichtsbild. Aus dem Falle I. Seitenfläche einer Parietalwindung. Starke Ausfälle und Verschiebungen, besonders in der 3. Rindenschicht.

Fig. 2 ist mit Apochromat Zeiss 2 mm Projektionsokular 2 photographiert.

Aus dem Falle III. Fixierung in der Weigertschen Gliabeize. Gefrierschnitte. Färbung mit Ribbertschem Hämatoxylin. Drei große Gliazellen um eine Plaque.

Fig. 3 ist mit Apochromat Zeiss 2 mm Projektionsokular 2 photographiert.

Aus dem Falle I. Gliafärbung nach Benda. Die Reste der Plaque sind von Gliafasern eingekapselt. Das Terminalstadium der Plaque hat mit den Amyloidkörperchen gewisse Ähnlichkeiten. Vgl. Text.

Fig. 4 ist mit Apochromat Zeiss 2 mm Projektionsokular 2 photographiert.

Aus dem Falle 3. Fixierung in der Weigertschen Gliabeize; Gefrierschnitte. Färbung mit Ribbertschem Hämatoxyilin. Kapillare aus der Hirnrinde mit Einlagerungen um dieselbe.

Circa le alterazioni della corteccia cerebrale conseguenti ad intossicazione sperimentale da carbonato di piombo (Encefalite produttiva).

Dr. Francesco Bonfiglio,
Assistente nella R. Clinica psichiatrica di Roma.

(Con le Tavole XXIV—XXVII.)

Intorno all'intossicazione saturnina esiste una ricca letteratura, specialmente per quel che riguarda il sistema nervoso. Una rassegna dettagliata e completa di questa letteratura esorbiterebbe dai limiti del presente lavoro e per ciò rimando chi volesse orientarsi sulle principali questioni che si agitano sull'argomento, sopratutto ai lavori dello Stieglitz[31]), del Quensel[22]) e del Probst[21]), dove trovasi la bibliografia antica e recente. E poichè i reperti -soltanto macroscopici- che sono riferiti nei lavori più antichi non offrono interesse per il mio lavoro, mi limiterò a citare unicamente quelli dove sono riportati i reperti isto-patologici osservati sia nell'uomo sia negli animali da esperimento. Per quanto riguarda i reperti macroscopici, accennerò soltanto di passaggio che, esclusi quei casi dubbi di intossicazione saturnina, che molto verosimilmente rientrano nel quadro della paralisi progressiva, sono state nell'uomo osservate: lesioni dipendenti da grossolane alterazioni vasali (trombosi dei seni venosi, emorragie nelle meningi, focolai emorragici grandi e piccoli, antichi e recenti in punti vari della sostanza dei centri nervosi, rammollimenti, ateroma dei grossi vasi della base, ecc.), variazioni del contenuto di liquido nelle cavità dei centri nervosi (idrocefalo interno ed esterno), edema ed anemia della sostanza cerebrale, alterazioni dell'aspetto e della consistenza delle meningi, atrofia di vario grado delle circonvoluzioni cerebrali ecc.; mentre in un altro buon numero di casi non furono osservate alterazioni di sorta.

Il lavoro più antico, per quel che io sappia, nel quale è fatto un breve cenno del reperto isto-patologico del cervello nell'intossicazione saturnina è quello di v. Kussmaul e Maier[10]). Questi A.A. descrivono in un caso di colica saturnina senza sintomi cerebrali, aumento

del connettivo attorno ai vasi sanguigni del cervello e, più specialmente nella corteccia cerebrale, restringimento dei piccoli tronchi arteriosi.

Il v. Monakow[13]) in un caso di intossicazione saturnina cronica trovò: macroscopicamente spiccata atrofia dei lobi frontali e parietali, idrope meningeo e aderenze della pia con le ossa craniche, ventricoli laterali dilatati, granulazioni ependimali. Microscopicamente: nella corteccia cerebrale aumento dei nuclei delle pareti vasali; nelle guaine avventiziali dilatate numerosi elementi linfoidi, accumuli di grasso e di pigmenti, cellule granulo-adipose; fatti proliferativi e depositi di grasso nei capillari. In alcuni punti iperplasia della nevroglia. Cellule nervose rimpicciolite, retratte.

Il Ceni[2]) in un caso, decorso con grave anemia e cachessia, con paralisi ed atrofie, trovò: macroscopicamente intorbidamento della dura madre, atrofia, edema ed anemia della sostanza cerebrale. Microscopicamente nel cervello vasi con pareti atrofiche, infiltrate di grasso, attorno ad essi proliferazione del tessuto nevroglico a focolai. Nelle cellule nervose rigonfiamento torbido, degenerazione grassa, deformazione e spostamento alla periferia dei nuclei; col metodo del Golgi atrofia varicosa dei prolungamenti protoplasmatici, talvolta prolungamento nervoso finemente granuloso. Queste alterazioni delle cellule nervose, diffuse in tutta la corteccia e più nei lobi frontali, l'A. trovó prevalentemente raggruppate attorno ai vasi sanguigni. Analoghe alterazioni trovó nelle cellule nervose del midollo spinale.

Il Quensel[22]) in un caso di psicosi acuta da intossicazione saturnina cronica trovò: macroscopicamente iperemia venosa della dura madre e della pia, meningi molli torbide, ispessite, edematose, atrofia delle circonvoluzioni frontali e parietali, focolaio emorragico superficiale recente nella regione rolandica di sinistra. Nel midollo spinale nessuna alterazione. Microscopicamente: pia ispessita per proliferazione connettivale, focolai emorragici tra la pia e la corteccia, nei vasi della pia ispessimento della parete per proliferazione dell'avventizia, nelle guaine vasali pigmento ed infiltrazione cellulare. Nella corteccia vasi tortuosi, con dilatazioni ampollari, proliferazione specialmente dell'avventizia dei vasi più grossi; nelle guaine vasali dilatate accumuli di pigmento e di grasso e cellule granulo-adipose. In qualche punto piccole emorragie recenti. Cellule di nevroglia numericamente aumentate attorno ai vasi o riunite in gruppi tra la sostanza grigia e la bianca; frequenti cellule aracniformi. Le cellule nervose mostravano due tipi diversi di alterazione: rigonfiamento torbido e sclerosi: contenevano spesso nel loro protoplasma depositi di grasso. Le fibre nervose erano varicose, inegualmente colorate: qua e là „residui mielinici". Nel midollo spinale trovò cromatolisi ed abbondante pigmento nelle cellule nervose, aumento dei nuclei nevroglici: nessuna alterazione nei vasi.

Il Probst[21]) in un caso di psicosi acuta da intossicazione saturnina riscontrò: macroscopicamente edema delle meningi molli e del cervello, focolai anemici circondati da zone iperemiche nel talamo

ottico e nel nucleo lenticolare. Microscopicamente, cromatolisi delle cellule nervose delle corna anteriori del midollo spinale e delle grandi piramidali della corteccia cerebrale; nessuna alterazione delle fibre nervose del cervello, del midollo spinale, dei nervi periferici.

* * *

Le ricerche sperimentali sull'intossicazione da piombo per quel che riguarda il sistema nervoso centrale, sono state rivolte soltanto a stabilire le alterazioni delle cellule nervose.

Le ricerche fatte prima della scoperta del metodo del Nissl hanno soltanto valore storico, perchè i metodi allora in uso non permettevano uno studio fine della struttura delle cellule nervose. Ciò vale anche per le ricerche dello Stieglitz[28]) il quale in cavie ed in conigli riscontrò nel cervello degenerazione vacuolare delle cellule nervose, emorragie recenti ed infiltrati cellulari (?).

Il Nissl[14]) è stato il primo a darci una descrizione particolareggiata delle alterazioni che col suo metodo mostravano le cellule nervose nell'intossicazione da piombo. Egli descrive nelle cellule nervose delle corna anteriori del midollo spinale di un coniglio morto dopo essere stato per dieci giorni sottoposto ad inalazione di biacca di piombo, le seguenti alterazioni: le zolle del Nissl diventano più piccole mentre nella sostanza acromatica compaiono minutissimi granuli colorati, ben netti, che le danno aspetto punteggiato. Progredendo l'alterazione, le zolle finiscono per scomparire mentre tutto il protoplasma ed i prolungamenti protoplasmatici acquistano un aspetto finamente granuloso; più tardi cominciano a comparire delle parti del tutto scolorate che si moltiplicano e si estendono a tutto il protoplasma. La cellula va incontro alla distruzione. Contemporaneamente si osservano alterazioni nel nucleo: la membrana che appare dapprima circondata da un alone chiaro, va scomparendo, il nucleo perde la sua struttura ed acquista un aspetto granuloso; queste granulazioni vanno addensandosi attorno al nucleolo ed il nucleo appare nel suo insieme retratto, angoloso, dentellato; in uno stadio finale tutto il nucleo è ridotto ad un piccolo grumo intensamente colorato nel quale si distingue appena il nucleolo.

Il Lugaro[11]), iniettando acetato neutro di piombo al 5 %, ha avvelenato dei cani per una durata varia da uno a due mesi, uccidendo gli animali nel corso dell'intossicazione o qualche tempo dopo. Nei gangli spinali trovò spezzettamento diffuso delle zolle cromatiche le quali finivano col ridursi in una fine polvere sparsa per tutto il protoplasma, che andava incontro ad una progressiva decolorazione. Alla periferia della cellula ha osservato un gruppetto di granuli di pigmento giallo-chiaro colorato in bruno-chiaro per azione dell'acido osmico. Il nucleo negli stadi più avanzati si presentava rimpicciolito. Nei preparati all'ematossilina Delafield „la parte acromatica fibrillare non guadagna per nulla in evidenza". Nelle cellule nervose

del midollo spinale ha notato disgregazione in situ delle zolle del NISSL, solo in un periodo più avanzato dispersione ed impallidimento dei granuli cromatici, zolle di pigmento giallo in un gruppetto alla periferia della cellula; anche qui la parte acromatica fibrillare non guadagna in evidenza (em. DELAFIELD). Nella corteccia cerebellare cromatolisi periferica nelle cellule di PURKINJE seguita solo con ritardo dall'alterazione della parte acromatica. Nella corteccia cerebrale disgregazione della parte cromatica, alcune delle cellule grandi piramidali mostravano deformazione e rigonfiamento del corpo cellulare; la dissoluzione polverulenta era massima nella parte rigonfiata. Zolle di pigmento nella base della cellula.

Lo SCHAFFER[23]) trovò due tipi di degenerazione delle cellule nervose nell'avvelenamento cronico da piombo: il primo consiste in una disgregazione granulare delle zolle del NISSL; la cellula diviene omogenea con nucleo retratto. L'altro consiste in una dissoluzione delle zolle del NISSL nella sostanza acromatica; la cellula diviene pallida, i prolungamenti protoplasmatici si distruggono, il nucleo scompare.

Il NISSL[15]) in un lavoro successivo ha descritto le alterazioni delle cellule nervose in conigli avvelenati con dosi più forti di piombo. Nelle cellule nervose della corteccia cerebrale trovò un tipo caratteristico di degenerazione: il processo consiste in una dissoluzione della cellula, le parti cromatiche scompaiono mentre si colora la parte acromatica. Tutta la cellula acquista una colorazione pallida indistinta, si notano qua e là dei grumi accanto a parti interamente scolorate. Il nucleo acquista anch'esso una pallida colorazione, ma conserva le sue dimensioni; membrana e nucleolo scompaiono; si formano le così dette „ombre di cellule".

* * *

Essendo state le ricerche sperimentali nell'avvelenamento per piombo fino ad oggi rivolte soltanto allo studio delle alterazioni delle cellule nervose, come risulta dalla letteratura da me brevemente riassunta, ho voluto, ripetendo esperienze analoghe a quelle fatte dai precedenti AA, estendere tale studio a tutti i componenti del tessuto dei centri nervosi. Ritengo opportuno comunicare i reperti isto-patologici osservati poichè questi, oltre ad avere importanza per la conoscenza delle alterazioni provocate da questo agente tossico, per la loro natura offrono, a mio parere, anche interesse per la patologia dei centri nervosi in generale.

Per quanto riguarda il trattamento cui sono stati sottoposti gli animali e le manifestazioni in essi notate in vita, non avendo io stesso avuto occasione di presenziare le esperienze, riporterò le notizie avute in proposito dal Dott. ALZHEIMER, alla cortesia del quale debbo il materiale.

Gli animali d'esperimento sono stati tre cani. Ogni giorno insieme al cibo ad essi veniva somministrata una quantità di circa gr. 3 di carbonato di piombo. Dopo circa otto giorni dalla prima somministrazione gli animali rifiutavano il cibo ed avevano forte vomito e diarrea. Questo stato, durante il quale veniva necessariamente sospesa la somministrazione del piombo, durava da due a quattro giorni. Dopo questo periodo — tornando i cani a prendere il cibo —, si tornava a dare il tossico quotidianamente, ma in dose minore, circa gr. 2. Dopo altri 5—7 giorni ritornavano di nuovo sintomi d'insofferenza per un periodo che durava un po' più a lungo, circa una settimana, durante la quale si doveva nuovamente sospendere la somministrazione del piombo. Passato questo periodo, tornando gli animali nelle condizioni primitive, veniva data una dose ancora minore di piombo, circa gr. 1, a giorni alterni; e così fino alla fine delle esperienze senza altre interruzioni.

Gli animali sin dai primi giorni della somministrazione, si mostravano accasciati, stavano tutto il giorno accovacciati in un angolo, di quando in quando erano presi da tremori in tutto il corpo. Questo stato si mantenne aggravandosi fino alla morte.

Non si osservarono paralisi limitate a singole parti del corpo; nei periodi più avanzati si rilevò notevole rigidità e lentezza dei movimenti.

La durata della somministrazione è stata dai 30 ai 50 giorni. E cioè: uno dei cani è morto un mese dopo la prima somministrazione; gli altri due sono stati uccisi quando per le loro condizioni generali si supponeva prossima la morte, uno dopo 35 giorni, l'altro dopo 51 giorni.

Autopsia. — In nessuno dei tre cani si notarono alterazioni macroscopiche degli organi interni. Il cuore con pareti di spessore e struttura normali, endocardio liscio, lucente, cavità non dilatate. Aorta liscia, lucente, elastica, in nessun punto segni di alterazioni vasali.

Nulla a carico del cervello e delle meningi. Nulla a carico dei grossi vasi della base. Nulla a carico del midollo spinale e dei suoi involucri.

Esame Microscopico. — I liquidi adoperati per la fissazione sono stati i seguenti: Alcool a 96°, Formolo al 10 %, liquido del MUELLER, mordente del WEIGERT per la nevroglia, alcool ammoniacale (quindi nitrato d'argento 2 % ecc.) per il metodo del CAJAL, liquido dello ZENKER, formolo, quindi liquido del FLEMMING.

I metodi di colorazione adoperati sono stati i seguenti: Metodo originale del NISSL, bleu di toluidina, bleu policromo, PAPPENHEIM-

Unna, triacida del Pappenheim, triacida dell'Ehrlich ecc. Metodo del Mann (dallo Zenker). Metodo del Bielschowsky, del Cajal*). Metodo dell'Alzheimer per la nevroglia (inedito). Van Gieson-Weigert, comuni colorazioni per il connettivo. Weigert per le fibre elastiche. Herxheimer, doppia colorazione fucsina acida verde di metile, fucsina acida e Lichtgruen (nei pezzi trattati con liquido del Flemming).

Essendo andato perduto il materiale che era stato fissato nel liquido del Mueller, non ho creduto di accingermi allo studio minuto delle fibre nervose, data la ben nota insufficienza e la incertezza dei reperti che offre il materiale fissato in formolo di fronte ai comuni metodi di colorazione (Perusini[20 bis, 20 ter]).

Siccome le alterazioni sono pressochè uguali in tutti e tre i cani, differendo solo per intensità, per brevità e per evitare inutili ripetizioni le descriverò insieme, limitandomi a notare volta per volta le eventuali differenze osservate nei tre animali.

Guardando per trasparenza ad occhio nudo delle sezioni di corteccia cerebrale allestite secondo il metodo del Nissl, si nota che esse non sono colorate uniformemente, ma presentano negli strati più profondi della sostanza grigia dei focolai circoscritti che spiccano su tutto il resto della sezione per l'intensità della colorazione. Lo studio microscopico ci fa rilevare che le alterazioni che si osservano in corrispondenza di queste zone, sono per qualità e per intensità ben differenti da quelle di tutto il resto della corteccia. E' necessario quindi dividere la descrizione in due gruppi: 1. Alterazioni a focolaio. 2. Alterazioni diffuse.

Alterazioni a focolaio.

La disposizione dei focolai è caratteristica (fig. 1, 2, 3, tav. XXIV, fig. 1, tav. XXV). Hanno sede esclusiva nella sostanza grigia della corteccia cerebrale, non si estendono mai nella sostanza bianca sottostante, alcuni soltanto la invadono per un brevissimo tratto. Tutti i focolai si trovano nella convessità delle circonvoluzioni e soltanto quando sono molto estesi possono riscontrarsi anche nella parte della corteccia che giace nel fondo dei solchi. Occupano soltanto gli strati profondi della corteccia, proprio nel limite con la sostanza bianca: in altezza non oltrepassano lo strato delle grandi piramidali; in larghezza hanno estensione varia, talvolta sono limitati alla sommità della circonvoluzione, tal' altra si estendono a tutta la porzione di corteccia compresa tra due solchi successivi, in altri casi ancora, come già ho notato, si trovano perfino nel fondo dei solchi. Hanno limiti netti in corrispondenza della sostanza bianca, dove si arrestano bruscamente, i limiti sono meno netti nella parte superiore, molto più graduali lateralmente. Circa la diffusione dei focolai essi si riscon-

*) Non ho potuto fare il metodo del Donaggio, per mancanza di materiale fissato in piridina.

trano in tutti i lobi cerebrali. Il numero e le dimensioni loro sono maggiori nei due cani che hanno subìto un trattamento più lungo.

Comincerò dal descrivere le alterazioni istologiche quali si presentano nei focolai che hanno raggiunto il massimo della loro evoluzione; descriverò in seguito brevemente le differenze che si notano tra i diversi focolai.

A piccolo ingrandimento questi focolai risaltano su tutto il resto della sezione per il numero straordinario di vasi di dimensioni colossali e di colorito molto scuro; tutto il fondo ha un colorito abnormemente intenso (fig. 1, tav. XXV). L'esame microscopico con forti ingrandimenti ci fa rilevare le seguenti particolarità:

Cellule nervose. Nei preparati allestiti secondo il metodo del Nissl (inclusione in celloidina, colorazione con bleu di toluidina) le cellule nervose mostrano una grande quantità di alterazioni di aspetto diverso. Tra questa complicata varietà di forme si possono però distinguere due tipi principali.

Uno dei tipi è caratterizzato da ingrossamento ed arrotondamento di tutto il corpo cellulare che si accompagnano con un progressivo impallidimento del protoplasma (fig. 1, 2, 3, 4, 5, 10, tav. XXVI). I contorni della cellula si fanno indistinti, le zolle del Nissl si risolvono in minutissimi granuli pallidi che sono distribuiti ugualmente per tutto il protoplasma oppure questo assume una colorazione pallida omogenea (fig. 10, tav. XXVI).

Il tratto d'impianto dei prolungamenti protoplasmatici non si osserva più anche in cellule poco alterate; uno di essi — per lo più l'apicale — persiste più a lungo, si mostra ingrossato, si colora per un tratto più lungo del normale, offre la medesima struttura del protoplasma cellulare. Il nucleo in talune cellule è rigonfiato, in altre è rimpicciolito; i suoi limiti col protoplasma sono indistinti, non si osserva la membrana, il contenuto nucleare od è del tutto incolore od assume una pallida colorazione uniforme in cui si distingue soltanto il nucleolo che ha aspetto e dimensioni normali (fig. 2, tav. XXVI). Nella maggior parte però delle cellule che vanno incontro a questa alterazione non si scorge più alcun nucleo (fig. 1, 3, 10, tav. XXVI). Numerosi vacuoli invadono tutto il protoplasma; in altri casi, progredendo l'alterazione, tutto il corpo cellulare, che non lascia più scorgere struttura alcuna, appare d'un pallore estremo; si hanno così gli aspetti illustrati nella fig. 5, tav. XXVI.

L'altro tipo è caratterizzato invece da rimpicciolimento e deformazione del corpo cellulare accompagnato da ipercolorazione del protoplasma (fig. 6, 7, 8, 9, tav. XXVI). Questo in alcuni casi offre una intensa colorazione uniforme (fig. 6, tav. XXVI), in altri casi invece mostra delle porzioni informi scure accanto a parti meno intensamente colorate (fig. 7, tav. XXVI). Dei prolungamenti protoplasmatici per lo più non si vede altro che l'apicale il quale si può seguire per un buon tratto e spesso è tortuoso, ipercolorato. Il prolungamento nervoso in alcune cellule si distingue per un breve

tratto, mostrando una struttura finemente granulosa, struttura che si presenta anche nel suo cono d'origine. Il nucleo è intensamente colorato, rimpicciolito, deformato (fig. 7, tav. XXVI), nei casi estremi non si scorge di esso altro che il nucleolo circondato da un alone chiaro (fig. 6, 8, 9, tav. XXVI).

Una alterazione che merita speciale menzione e che per lo più colpisce le cellule che offrono il primo tipo di alterazione è rappresentata dalla presenza di granuli rotondi, netti, intensamente colorati. Detti granuli si presentano disposti in serie ai due lati dei prolungamenti protoplasmatici (fig. 10, tav. XXVI); più frequentemente però coprono tutta la superficie del prolungamento stesso (fig. 1, 2, tav. XXVI). In altri casi si estendono a buona parte della superficie del corpo cellulare; ed in altri casi ancora ricoprono quasi tutto il corpo cellulare che in tal modo appare ridotto ad una pallida trama punteggiata (fig. 5, tav. XXVI). Di tali granuli se ne vedono sparsi per tutto il focolaio disposti in serie che forse seguono la direzione dei prolungamenti delle cellule nervose. Nel mio caso non si può sempre con certezza affermare che detti granuli giacciano all'esterno del protoplasma cellulare e ciò specialmente quando essi invadono gran parte o tutta quanta la superficie della cellula.

La maggior parte delle cellule nervose si presentano circondate da numerose cellule di nevroglia in preda ad alterazioni regressive (fig. 9, 10, 11, tav. XXVI) o progressive (fig. 3, 4, 7, 8, 12, tav. XXV), o molto spesso da cellule granulo-adipose (fig. 22, 23 tav. XXVII). In questi casi le cellule nervose presentano spesso incisure e deformazioni del contorno di grado più o meno intenso, talvolta vere cavità aperte all'esterno (fig. 10, 11, tav. XXVI). Alterazioni più gravi offrono le cellule nervose che sono circondate dalle c. granulo-adipose. Esse vanno incontro ad un progressivo rimpicciolimento insieme a deformazione del contorno; nei gradi estremi tutta la cellula è ridotta ad una piccola massa irregolare, senza struttura, in cui spesso riesce impossibile riconoscere le diverse parti costituenti la primitiva cellula nervosa (fig. 23, tav. XXVII).

I preparati allestiti secondo i metodi del Bielschowsky dal congelatore e del Cajal, non mi autorizzano a trarre delle conclusioni attendibili circa lo stato delle neurofibrille. Le sostanze di disfacimento (in prima linea sostanze della serie dei grassi che con questi metodi si impregnano prendendo una colorazione scura) sono così abbondanti attorno alle cellule nervose da mascherarne la struttura. Tuttavia in quelle rare cellule che appaiono libere da dette sostanze di disfacimento è possibile ancora scorgere delle neurofibrille che per grossezza e per decorso appaiono normali.

Col metodo dell' Herxheimer riesce difficile affermare con sicurezza se nelle cellule nervose si trovino granuli di sostanze grassose. La difficoltà dipende principalmente dal fatto che le cellule nervose sono molto frequentemente attorniate da numerosi elementi che contengono ammassi enormi di granuli colorati in rosso; e poichè i proto-

plasmi cellulari col metodo dell'Herxheimer appaiono poco distinti e le sezioni dal congelatore hanno sempre un certo spessore, è spesso impossibile stabilire se tra i numerosi granuli che si vedono attorno alle cellule nervose ve ne siano di quelli che risiedano nell'interno delle cellule nervose stesse. Certo si è però che nei casi in cui si riescono a vedere i limiti del protoplasma delle cellule nervose ed in quelle poche che non sono attorniate da c. granulo-adipose non si notano granuli di grasso nell'interno del loro protoplasma (fig. 2, tav. XXV *c*, *n*, *l*).

Nelle sezioni provenienti dal liquido del Flemming, incluse in celloidina, e colorate con fucsina acida e Lichtgruen, in qualche grande piramidale si notano scarsi granuli grossi, tinti in nero, distribuiti uniformemente per tutto il corpo protoplasmatico.

Cellule di nevroglia — Le cellule di nevroglia vanno incontro ad alterazioni molto spiccate. Si può dire che in tutto il focolaio non si trova una sola cellula di nevroglia che abbia conservato i suoi caratteri normali. Il carattere principale di queste alterazioni consiste in una vivace e tumultuaria proliferazione.

Questi caratteri dell'alterazione di tipo progressivo si notano tanto nel nucleo quanto nel protoplasma della cellule di nevroglia. Il nucleo è ingrossato, acquistando spesso dimensioni veramente straordinarie (fig. 13, tav. XXVI); la membrana nucleare appare ben colorata, il reticolo di linina spesso è ben delineato; tutto l'interno del nucleo è cosparso da numerosissimi granuli cromatinici, piccoli, colorati in bleu intenso, disposti secondo le maglie del reticolo di linina; la caratteristica principale però di questi nuclei in proliferazione è data dalla presenza di uno, due o più granuli molto più grossi degli altri, colorati metacromaticamente in violetto, isolati o confluenti in un'unica massa, grossa, irregolare, per lo più eccentrica (fig. 4, tav. XXVI *a*). La forma di questi nuclei è rotondeggiante od ovalare, molto più spesso però assume gli aspetti più irregolari e bizzarri (fig. 13, tav. XXVI). Il protoplasma appare ben colorato; ha limiti netti, si colora per una estensione molto maggiore della norma; è provvisto di numerosi prolungamenti che si dirigono in tutti i sensi (fig. 13, tav. XXVI). La forma che assume tutto il corpo cellulare è delle più irregolari nè si può ridurla entro un limitato numero di tipi. Il protoplasma ha raramente struttura granulare, per lo più in una parte o molto più spesso in tutta la sua estensione assume l'aspetto di un elegante reticolo; tra le maglie di questo reticolo non è raro riscontrare nuclei in avanzata degenerazione e resti nucleari (fig. 13, tav. XXVII). Nei nuclei delle cellule di nevroglia si riscontrano molto frequentemente figure cariocinetiche (fig. 14, tav. XXVI).

Queste si mettono meglio in evidenza colorando le sezioni colla triacida del Pappenheim. La fig. 15, tav. XXVI, rappresenta una cariocinesi in una cellula di nevroglia, colorata con questo metodo:

vi si scorge un elegante fuso colorato in rosso e nell'equatore una serie di cromosomi colorati in bleu (monaster) (fig. 15, tav. XXVI).

Le cellule di nevroglia così alterate sono sparse per tutto il focolaio; spesso si riuniscono in gruppi attorno alle cellule nervose (fig. 3, 4, 7, tav. XXVI).

Accanto alle alterazioni di tipo progressivo descritte, che senza dubbio rappresentano il carattere predominante delle alterazioni cui le cellule di nevroglia vanno incontro, si riscontra un piccolo numero di esse che mostrano alterazioni riferibili con tutta certezza a quelle di tipo regressivo. E qui sarebbe di grande interesse tener separati i due gruppi di alterazioni regressive: quelle semplicemente regressive da quelle progressivo-regressive*). Questa distinzione però richiederebbe per sè sola un gran numero di figure, e siccome ho in animo di trattare questa quistione da un punto di vista generale in un lavoro a parte, mi limiterò qui alla descrizione di alcune forme riscontrate nei miei focolai, senza stabilire a quale dei due gruppi di alterazioni regressive siano esse da riferirsi. Queste forme si trovano riprodotte nelle seguenti figure. Nella fig. 28*a*, *b*, tav. XXVI sono riprodotte due cellule di nevroglia che hanno protoplasma retratto, angoloso, ipercolorato, in una di esse a struttura reticolata; nel nucleo si nota picnosi, omogeneizzazione, rimpicciolimento, deformazione. Nella fig. 27*a*, *b*, *c*, tav. XXVI sono rappresentati piccoli nuclei rotondi a struttura quasi omogenea, intensamente colorati, con una piccola porzione colorata metacromaticamente in violetto. Questi nuclei sono spesso sprovvisti di protoplasma, talvolta invece sono circondati da un piccolo alone protoplasmatico anch'esso rotondeggiante, tal'altra infine sono circondati da un alone incolore. Molto frequentemente sono circondati da granuli grossi, spiccatamente basofili, di forma rotonda, talvolta in forma di bacilli (*a*, *b*). Spesso si trovano annidati in una incisura del contorno di qualche cellula nervosa (fig. 11*a*, tav. XXVI). Nella fig. 10*b*, *c*, tav. XXVI sono rappresentati alcuni nuclei di struttura analoga ai precedenti; ne differiscono per la forma semilunare. Spesso giacciono anch'essi in incisure del contorno di cellule nervose. Nella fig. 29*a*, *b*, *c*, *d*, tav. XXVI è riprodotto un altro tipo assunto dai nuclei delle cellule di nevroglia; è rappresentato da grossi blocchi di cromatina, isolati, rotondeggianti in numero di 3, 4 e più, immersi in uno spazio vuoto ovalare o rotondo, limitato da una sottile parete. Alla parete aderisce talvolta una piccola massa protoplasmatica (*d*). Queste forme si notano per lo più nel limite tra la sostanza grigia e la bianca. Nella fig. 30*a*, *b*, *c*, tav. XXVI infine sono riprodotte tre cellule di nevroglia che hanno un piccolo protoplasma granuloso provvisto di prolungamenti brevi terminati a punta, il contorno è netto, tutto il corpo cellulare appare retratto. Il primitivo nucleo è rappresentato da blocchi omogenei di cromatina irregolarmente sparsi per tutto il

*) Alterazioni di tipo regressivo che colpiscono cellule già progressivamente alterate.

protoplasma, in (*c*) da una massa unica omogenea sita al centro della cellula.

I metodi dell' Heidenhain e del van Gieson non mettono in evidenza in nessun punto dei focolai fibrille nevrogliche, mentre nello strato superficiale della corteccia cerebrale si vedono sottili fibrille nevrogliche, sebbene molto rare.

Col metodo dell' Herxheimer si notano attorno ai nuclei di nevroglia che hanno caratteri progressivi, abbondanti accumuli di granuli di grasso, spesso in così grande quantità da mascherare lo stesso nucleo. Più frequenti ed abbondanti sono detti accumuli nelle cellule di nevroglia che circondano le cellule nervose (fig. 2, 6 *c*, *g*, tav. XXV). Attorno ai nuclei in preda ad alterazioni regressive non si riscontrano granuli di grasso, soltanto in pochi casi si vede qualche raro granulo, isolato, piccolissimo. Reperti analoghi si osservano nelle sezioni colorate con fucsina acida e Lichtgrün, provenienti da materiale trattato col liquido del Flemming (dopo una settimana di soggiorno in formolo) ed incluso in celloidina.

Vasi sanguigni. — Già guardando ad un piccolo ingrandimento un preparato allestito secondo il metodo del Nissl, tutto il focolaio appare attraversato da un grande numero di vasi sanguigni, di spessore straordinario, i quali in alcuni punti sono così abbondanti, spessi e stipati da lasciare pochissimo spazio libero tra di loro. In generale decorrono paralleli gli uni agli altri diretti perpendicolarmente alla superficie della corteccia cerebrale; numerose ramificazioni si dirigono però in tutti i sensi (fig. 2, 3, tav. XXIV, fig. 1, tav. XXV).

Ad un esame più minuto, ad un forte ingrandimento, con un obbiettivo ad immersione, si osserva come l' ingrossamento dei vasi sanguigni (che normalmente negli strati della corteccia dove risiedono i focolai [strati profondi] sono quasi esclusivamente di tipo capillare e precapillare), è dato dal sovrapporsi di numerosi strati di cellule della parete vasale; di tali strati se ne possono contare talvolta perfino 5, 6 (fig. 1, tav. XXVII). Tanto le cellule dell' endotelio, quanto quelle dell' avventizia hanno caratteri spiccatamente progressivi: nuclei grossi, ricchi di granuli cromatinici, intensamente colorati di cui alcuni più grossi colorati metacromaticamente in violetto (fig. 16, tav. XXVI, fig. 7, tav. XXVII); protoplasma abbondante intensamente colorato. Per l' intensa proliferazione vanno scomparendo i caratteri morfologici differenziali tra le cellule endoteliali e quelle avventiziali; i nuclei di entrambe assumono forma ovalare sicchè l' unico criterio differenziale che ci resta è quello fornitoci della loro topografia ed anche questo criterio può servirci soltanto molto grossolanamente, trattandosi di vasi circondati da parecchi strati cellulari neoformati. Negli elementi sia dell' endotelio che dell' avventizia si riscontrano numerose figure cariocinetiche in diversi stadi di evoluzione. Nella fig. 26, tav. XXVI, è rappresentato un nucleo endoteliale in fase di spirema, nella fig. 6,

tav. XXVII, un nucleo dell' avventizia già diviso nei due nuclei figli. Per la vivace e tumultuaria proliferazione degli elementi cellulari della parete vasale (proliferazione che non avviene con la medesima intensità in tutti i punti del contorno vasale), il lume si presenta spesso eccentrico in vasi tagliati trasversalmente, mentre in sezione longitudinale presenta spesso un decorso tortuoso. Così non è raro riscontrare in molti vasi in luogo del primitivo lume unico, parecchi lumi uno accanto all' altro: si hanno i cosidetti „pacchetti vasali" (Gefäßpakete). Nella fig. 1, tav. XXVII, in uno stesso vaso si vedono parecchi lumi (*l*) colpiti dal taglio in diverse direzioni; il fatto è ancora più evidente nella fig. 8, tav. XXVII, dove il taglio ha interessato trasversalmente il vaso che appare provvisto di tre lumi separati. Nella fig. 25, tav. XXVI si vede uno degli stadi iniziali del processo di neoformazione vasale: una cellula endoteliale (*a*), il cui nucleo mostra segni evidenti della fase progressiva, assume forma grossolanamente triangolare con la base aderente al vaso preesistente mentre coll' apice è diretto nel tessuto circostante. Nella fig. 26, tav. XXVI, è riprodotto un altro esempio di neoformazione vasale anch' esso in uno stadio iniziale del processo: il nucleo della cellula endoteliale (*a*), destinata a formare il gettone vasale, aderisce in tutta la sua estensione alla parete vasale, il suo protoplasma però manda un' espansione (*b*) in forma di saccoccia allungata che si allontana ad angolo retto dall' asse del primitivo vaso sanguigno.

Le alterazioni sinora notate a carico dei vasi sanguigni (alterazioni che si possono tutte raggruppare sotto l'unica denominazione di alterazioni di tipo progressivo e meglio ancora di tipo produttivo), costituiscono il fatto predominante. In un numero molto scarso di vasi sanguigni, però, e più specialmente in quelli che decorrono nella sostanza bianca immediatamente sottostante alla sostanza grigia si riscontrano talvolta nelle guaine vasali elementi cellulari rotondi, che senza dubbio sono linfociti, e qualche rarissimo plasmatocita. Nella fig. 2, tav. XXVII è rappresentato per l'appunto uno dei vasi sanguigni in cui questi elementi si trovano in maggior quantità. Bisogna notare che la frequenza di tali infiltrati è assai scarsa. In un buon numero di vasi sanguigni l'elastica ha conservato il suo aspetto normale. In altri, specialmente in quelli che hanno subito un ispessimento più notevole della parete, essa in luogo d'essere costituita da un'unica membrana (come normalmente nei precapillari e nei capillari della corteccia) che in sezione appare sotto forma di un sottile anello, è rappresentata invece da parecchi foglietti che circondano le cellule endoteliali proliferate (fig. 4, tav. XXVII). Nei vasi che posseggono parecchi lumi in luogo dell'unico primitivo (fig. 3, tav. XXVII), l'elastica forma attorno a ciascuno di essi lumi un anello completo (*c*) (in sezione); da essa si dipartono anche delle lamelle secondarie (c_1) che circondano le cellule endoteliali proliferate. Nella fig. 5, tav. XXVII è rappresentato un altro fatto importante a carico dell'elastica. Da

ciascuno dei due vasi si partono due gettoni vasali che coi loro prolungamenti vengono a fondersi insieme; in questo stadio in cui il vaso neoformato è ancora, almeno in parte, rappresentato da un tubo sottile (impervio?), si può già osservare ai due lati di esso una membranella elastica neoformata (*e*).

Coi vari metodi per la colorazione delle fibre collagene dei connettivi (Bielschowsky colla modificazione del Levi; van Gieson, Mallory etc.) non si nota aumento di fibre del connettivo neanche nei vasi più ispessiti.

Col metodo dell'Herxheimer si notano attorno ai nuclei delle pareti vasali ricchi accumuli di granuli grassosi. Nei vasi colpiti dal taglio trasversalmente ed in quelli in cui il taglio caduto longitudinalmente è passato anche per il lume vasale si può notare come gli accumuli di detti granuli si limitino in massima parte ad occupare gli strati esterni della parete (fig. 3, tav. XXV). Reperti analoghi si osservano nelle sezioni provenienti da materiale trattato con il liquido del Flemming.

Con i metodi opportuni non si nota degenerazione ialina, colloidale ecc. a carico dei vasi sanguigni.

Cellule granulo-adipose — Un elemento che si trova in straordinaria quantità in tutti gli stadi di sviluppo dei focolai e che forma l'elemento predominante dei nei focolai più evoluti è la cosiddetta cellula „granulo-adiposa". In sezioni allestite secondo il metodo del Nissl il protoplasma delle c. granulo-adipose ha la tipica struttura reticolata che ha valso a tutta la cellula il nome di „Gitterzelle" (Bödecker e Juliusburger, Nissl) (fig. 16, 17, 18, tav. XXVII); le maglie del reticolo risultano composte da minutissimi granuli, ben netti, disposti in serie; gli spazi compresi tra le maglie, di forma ovalare, rotonda, o poligonale, per lo più uguali tra di loro, talvolta disuguali, appaiono vuoti, talvolta contengono sostanze di varia natura (fig. 19, 20, tav. XXVII); nuclei fortemente degenerati, resti nucleari, granuli basofili ecc. Il nucleo ha caratteri spiccatamente progressivi: è ricco di granuli cromatinici intensamente colorati, tra i quali qualcuno più grosso, colorato metacromaticamente in violetto: ha membrana ben colorata; forma rotonda, ovalare, spesso con deformazioni del contorno sotto forma di incisure nel punto in cui qualche vacuolo più grosso del protoplasma sembra comprimere la sua membrana; raramente ha sede nel centro della cellula, molto più spesso è posto più o meno eccentricamente. Molto frequentemente nei nuclei delle c. granulo-adipose si notano figure cariocinetiche; nelle fig. 7, 8, tav. XXV sono riprodotti due stadi diversi del processo: nella fig. 8 è riprodotta la fase di piastra equatoriale; nella fig. 7 i cromosomi si sono già portati ai due estremi del fuso (fase di diaster). Spesso si riscontrano aspetti che parlano per una fase regressiva. Per quel che riguarda la forma di tutto il corpo cellulare delle singole c. granulo-adipose, queste non si possono raggruppare in un unico

tipo. Ad esse si adatta molto bene ciò che il Nissl ha detto per la forma delle c. granulo-adipose in generale, cioè che la forma dipende dall'ambiente in cui esse si sviluppano. Infatti le c. granulo-adipose dei miei focolai hanno raramente la classica forma sferoidale (rotonda in sezione) che valse ad esse l'antica denominazione di sfere di grasso (Fettkugeln); la forma invece varia a seconda dei diversi punti del focolaio ed a seconda dei rapporti che esse prendono tra di loro e con gli altri elementi del tessuto. Le cellule che appaiono libere nella sostanza cerebrale assumono in sezione, oltre la forma rotonda, forma grossolanamente quadrangolare, rettangolare spesso molto allungata, talvolta hanno forma irregolare non paragonabile a figure geometriche (fig. 16 *a*, 20, tav. XXVII). Forme analoghe si trovano spesso riunite in gruppi. Nei punti in cui vengono a contatto, comprimendosi le une contro le altre, assumono forme diverse. Spesso in una massa protoplasmatica unica si notano due o più nuclei. La forma dipende anche dai rapporti che le c. granulo-adipose prendono con gli altri elementi del tessuto: così attorno alle cellule nervose esse si adattano al contorno di queste (fig. 22, 23, tav. XXVII), attorno ai vasi sanguigni formano un manicotto completo, comprimendosi le une contro le altre e contro la parete vasale, ed assumendo in sezione l'aspetto di un epitelio (fig. 21, tav. XXVII). Per ciò che riguarda la distribuzione, le c. granulo-adipose si trovano sparse per tutto il focolaio isolate o riunite in grossi gruppi, si addensano attorno ai vasi sanguigni e attorno alle cellule nervose (fig. 2, 6, 7, tav. XXV, fig. 21, 22, 23, tav. XXVII).

Col metodo dell' Herxheimer e nelle sezioni provenienti dal liquido del Flemming, il protoplasma delle c. granulo-adipose appare stipato da fitti accumuli di grossi granuli di grasso che si addensano attorno al nucleo (fig. 2 *g*, *a*, 7, 8, tav. XXV).

Cellule a bastoncello. Un altro elemento che si riscontra molto frequentemente nei miei focolai, è rappresentato dalle cellule a bastoncello. Nei preparati allestiti secondo il metodo del Nissl queste hanno la forma e la struttura descritta dagli autori (fig. 19, 20, tav. XXVI): nucleo allungato, spesso irregolarmente allungato, contorto sul suo asse o con qualche diramazione secondaria; protoplasma sviluppato in lunghezza ai due poli del nucleo, spesso con ramificazioni a struttura indistintamente granulare, intensamente colorato, ben delimitato dal tessuto circostante. Il nucleo di esse cellule a bastoncello è ricco di cromatina; questa è distribuita sotto forma di numerosi granuli piccoli, intensamente colorati in bleu, dai quali se ne differenziano uno o più che appaiono più grossi e sono colorati in violetto intenso; la membrana nucleare è ben delineata. Sono invece molto rari i nuclei retratti, diffusamente colorati, poveri di granuli cromatinici. Il protoplasma raggiunge spesso dimensioni notevoli superando in lunghezza due o tre volte il nucleo, manda numerosi prolungamenti che si dirigono in tutti i sensi, spesso circonda il nu-

cleo in tutto il suo contorno. Frequentemente parecchie cellule a bastoncello si seguono una dopo l'altra disposte in serie secondo la loro lunghezza. In molte cellule a bastoncello ho potuto osservare nel protoplasma una struttura reticolata che ricorda in tutto e per tutto quella già descritta per le c. granulo-adipose (fig. 9, 10, tav. XXVII).

Per quel che riguarda la frequenza debbo notare che le cellule a bastoncello si trovano sempre in gran numero, ma non sembrano distribuite uniformemente: in alcuni punti sono più numerose che in altri.

Col metodo dell'Herxheimer in molte cellule a bastoncello si mettono in evidenza numerosi granuli di grasso nel protoplasma (fig. 2 *c*, *b*, 4, 5, tav. XXV). Lo stesso fatto si nota col metodo dell'acido osmico (trattamento col liquido del Flemming).

* * *

Paragonando tra di loro le alterazioni riscontrate in un gran numero di focolai esaminati ho potuto notare che esiste un piccolo numero di essi (in ispecial modo nel cane cui era stata somministrata una dose minore di piombo e per una durata più breve di tempo), nei quali le alterazioni, pur essendo analoghe alle descritte, ne differiscono per il grado molto meno intenso. Uno di questi focolai è rappresentato nella microfotografia riprodotta nella fig. 1, tav. XXIV. Come si vede in questa, tali focolai hanno una brevissima estensione che si limita alla sommità della circonvoluzione cerebrale; in sezioni allestite secondo il metodo del Nissl, a piccolo ingrandimento spiccano sul resto della sostanza corticale perchè i vasi in essi decorrenti sono più evidenti e tutto il fondo, per quanto si prolunghi la differenziazione, conserva sempre un certo grado di colorazione diffusa. Un esame minuto con obbiettivo ad immersione ci fa rilevare che le alterazioni in questi focolai sono di grado molto più leggero di quelle che abbiamo imparato a conoscere. Le cellule nervose mostrano in massima parte il primo dei due tipi di alterazioni descritte, quello cioè caratterizzato da ingrossamento ed arrotondamento di tutto il corpo cellulare con contemporanea disgregazione ed impallidimento delle zolle del Nissl; il secondo tipo è invece molto raro a riscontrarsi. I prolungamenti protoplasmatici sono spesso coperti dai granuli basofili di cui ho già parlato. Le cellule nervose in massima parte appaiono libere dagli elementi dai quali sono invece circondate in grande abbondanza quelle dei focolai già descritti. Le cellule di nevroglia mostrano caratteri evidenti di una vivace proliferazione; si notano frequentemente a carico dei loro nuclei figure cariocinetiche. Raramente si riscontrano nuclei di nevroglia con caratteri regressivi. I vasi sanguigni mostrano anch'essi fatti proliferativi vivaci a carico degli elementi endoteliali ed avventiziali della loro parete; molto frequenti sono nei nuclei di questi elementi le mitosi. Non si nota però

ispessimento delle pareti vasali; i gettoni vasali sono molto rari; mancano completamente i così detti „pacchetti vasali". Dappertutto attorno ai vasi manca qualsiasi traccia di infiltrato cellulare d'origine ematogena.

Le cellule granulo-adipose e le cellule a bastoncello, sebbene presenti in tutta l'estensione del focolaio, sono molto rare a paragone dei focolai di cui è stata data più ampia descrizione.

Il metodo del Bielschowsky e del Cajal non ci fanno rilevare alterazioni a carico delle neurofibrille. La membrana elastica dei vasi col metodo del Weigert non si mostra alterata.

Infine il metodo dell'Herxheimer e quello all'acido osmico ci danno gli stessi reperti già osservati nei focolai più gravemente colpiti, ma in grado molto minore.

Tra questi focolai che mostrano alterazioni relativamente lievi ed i focolai che presentano tali alterazioni al massimo grado ne esiste un gran numero che offrono alterazioni di grado intermedio.

Alterazioni Diffuse.

La pia non presenta alterazioni degne di nota, se si esclude qualche rara e piccola emorragia recente e qualche punto in cui essa appare un po'ispessita. I vasi che in essa decorrono hanno aspetto normale, la membrana elastica non mostra alterazioni, manca qualsiasi infiltrato.

Le cellule nervose mostrano alterazioni riferibili ai due tipi principali già descritti parlando dei focolai, ma in grado molto meno intenso. Queste alterazioni non sono ugualmente distribuite per tutta la corteccia, ma sono in alcuni punti più accentuate che in altri; in altri punti ancora le cellule hanno aspetto normale.

Le cellule di nevroglia hanno nucleo grosso, ricco di cromatina e protoplasma abbondante, ben colorato, spesso con numerosi prolungamenti; raramente si riscontra qualche nucleo di nevroglia piccolo omogeneo, intensamente colorato con granuli basofili attorno. Col metodo dell'Herxheimer attorno ad alcuni nuclei di nevroglia, e più frequentemente attorno a quelli che sono addossati alle cellule nervose, si notano gruppi di granuli minutissimi di grasso. Questi aggruppamenti hanno nel loro insieme forma triangolare con la base aderente al nucleo; se ne possono contare perfino quattro, simmetricamente disposti attorno ad un medesimo nucleo.

I vasi sanguigni mostrano sia nell'endotelio che nell'avventizia cellule con nuclei ricchi di cromatina e con protoplasma abbondante ed intensamente colorato. Non si osservano moltiplicazioni nucleari, non gettoni vasali, non „pacchetti vasali". La parete vasale non appare in nessun punto ispessita. Non ci sono infiltrati di nessun genere. Col metodo del Weigert per l'elastica i vasi appaiono circondati da un grande spazio vuoto attraversato da sottili trabecole, l'elastica ha aspetto normale. Col metodo dell'Herxheimer attorno

ai nuclei delle pareti vasali si notano scarsi accumuli di grossi granuli di grasso. In prossimità dei focolai le alterazioni descritte si presentano in un grado molto più intenso. Nella sostanza bianca sottostante ai focolai i nuclei di nevroglia sono ricchi di granuli cromatinici e sono circondati da uno straterello di protoplasma rotondeggiante spesso più sviluppato da un lato; si presentano aumentati attorno ai vasi sanguigni. Questi sono molto dilatati ed i nuclei della loro parete sono molto ipertrofici.

Riassumendo:

In cani sottoposti ad una intossicazione subacuta da piombo non si è notata all'autopsia alcuna alterazione degna di nota nè a carico dei centri nervosi, nè a carico degli altri organi.

L'esame microscopico della corteccia cerebrale ci ha fatto rilevare alterazioni distribuite a focolai.

La disposizione di tali focolai è caratteristica: hanno sede costantemente nella sostanza grigia della corteccia cerebrale dove occupano la sommità delle circonvoluzioni. Si trovano sempre localizzati negli strati profondi della corteccia, estendendosi in altezza dal limite con la sostanza bianca fino allo strato delle piccole piramidali; soltanto negli stadi più avanzati possono estendersi nella sostanza bianca sottostante per un brevissimo tratto. Sono molto numerosi e diffusi a tutte le circonvoluzioni cerebrali.

Le alterazioni che si riscontrano in questi focolai possono riassumersi brevemente nel seguente modo:

Le cellule nervose mostrano alterazioni riferibili a due tipi principali. L'uno è caratterizzato da ingrossamento ed arrotondamento del corpo cellulare, da disgregazione delle zolle del Nissl in granuli che vanno gradatamente impallidendo e da contemporanea dissoluzione del nucleo; l'altro è dato da rimpicciolimento e retrazione del corpo cellulare, ipercolorazione del protoplasma, ipercolorazione e retrazione del nucleo. Inoltre si riscontrano frequentemente granuli scuri attorno ai prolungamenti e perfino attorno al corpo protoplasmatico delle cellule nervose (prodotti di distruzione di fini strutture nervose, reticolo di Golgi, spine dei prolungamenti protoplasmatici?) Nessuna alterazione constatabile delle neurofibrille. Non grave degenerazione grassosa col metodo dell'Herxheimer, col metodo all'acido osmico pochi granuli colorati in nero isolati nel protoplasma di qualche grande piramidale.

Le cellule di nevroglia hanno spiccati caratteri progressivi con frequenti cariocinesi. Le alterazioni regressive sono molto meno frequenti. Nel protoplasma delle cellule di nevroglia si notano abbondanti accumuli di sostanze grassose.

I vasi sanguigni mostrano anch'essi segni evidenti di una tumultuaria e vivace proliferazione. Tutti gli elementi cellulari della loro parete, sia dell'avventizia che dell'endotelio hanno spiccati caratteri progressivi, e presentano numerosissime figure cariocinetiche. La parete vasale si mostra dovunque enormemente ispessita. L'ispessimento risulta di numerosi strati neoformati ricchi di cellule a nucleo ovalare. strati che vengono a sovrapporsi ai preesistenti. L'accrescimento non è distribuito ugualmente a tutto il contorno vasale, per cui il lume del vaso viene spesso a trovarsi spostato alla periferia. Si riscontrano numerosi gettoni vasali e „pacchetti vasali". Anche la membrana elastica mostra fatti di neoformazione. Non si notano la degenerazione ialina, nè la colloidale ecc. Si riscontrano ricchi accumuli di grasso attorno ai nuclei degli strati più esterni dei vasi. Dette alterazioni dei vasi sanguigni che possono raggrupparsi tutte sotto l'unica denominazione di „alterazioni produttive" sono quelle che dominano il quadro anatomo-patologico. Accanto ad esse, però limitata ad un piccolo numero di vasi, si riscontra una moderata infiltrazione di linfociti e di scarsissimi plasmatociti. Tutto il focolaio in tutta la sua estensione è occupato da numerosissime c. granulo-adipose che si fanno più numerose e fitte attorno ai vasi sanguigni ed alle cellule nervose. Un altro reperto costante è dato dalle cellule a bastoncello che in gran numero sono distribuite senza regola apparente per tutto il focolaio.

Accanto a focolai che presentano alterazioni così spiccate se ne trovano altri in cui si notano ugualmente alterazioni degenerative a carico delle cellule nervose, alterazioni proliferative a carico delle cellule di nevroglia e dei vasi sanguigni e presenza di c. granulo-adipose e di cellule a bastoncello, ma questi fatti sono molto meno accentuati. I vasi sanguigni non sono ispessiti, scarsi sono i gettoni vasali, mancano „pacchetti vasali"; scarse sono pure le c. granulo-adipose e le cellule a bastoncello. In questi focolai manca qualsiasi traccia di infiltrato di origine ematogena.

E' molto probabile che il processo patologico sia unico e che questi focolai con alterazioni meno pronunziate rappresentino uno stadio iniziale. Infatti tra questi ultimi focolai e quelli più grave-

mente alterati ve ne è un buon numero che mostrano alterazioni di grado intermedio.

Oltre a queste alterazioni a focolaio, si riscontrano nella corteccia cerebrale alterazioni diffuse, consistenti in fatti degenerativi a carico delle cellule nervose ed in fatti progressivi a carico della nevroglia e degli elementi delle pareti dei vasi sanguigni. Queste alterazioni diffuse sono però, a paragone delle alterazioni a focolaio, di grado molto leggero. La pia non mostra alterazioni degne di nota.

Epicrisi.

In queste brevi osservazioni epicritiche è mio scopo: 1. stabilire se il processo testè descritto trovi riscontro tra i processi anatomo-patologici fino ad oggi riscontrati nei centri nervosi. 2. cercare di ascriverlo, in base alle conoscenze odierne, ad uno dei gruppi principali di alterazioni distinti dall'anatomia patologica generale.

Prima però di passare alla trattazione di queste due quistioni è necessario chiarire, se possibile, l'origine di due elementi cellulari: le cellule a bastoncello e le cellule granulo-adipose. E' noto come in proposito gli istopatologi non sono ancora d'accordo. Il dibattito non ha interesse soltanto teorico, poichè a seconda che per ciascuno di questi elementi si ammetta l'origine da elementi ectodermici (cellule di nevroglia) o da elementi mesodermici (cellule delle pareti vasali in generale ed elementi ematogeni) la fisonomia di tutto quanto il processo viene a cambiare radicalmente. Notoriamente riguardo ai centri nervosi buon numero di autorevolissimi istologi ritiene che tra tessuto ectodermico e tessuto mesodermico esista una netta separazione rappresentata dalla così detta „biologische Grenzscheide".

Per quel che riguarda le cellule a bastoncello due opposte opinioni si contendono il campo. Per il Nissl [18]) e per l'Alzheimer [1]) questi elementi derivano dalle cellule dell'avventizia vasale, per il Cerletti [3]) e lo Sträussler [32]) dalle cellule di nevroglia. I due primi autori a sostegno della loro opinione adducono principalmente: diretti rapporti topografici tra cellule a bastoncello e pareti vasali, presenza di cellule a bastoncello all'infuori della paralisi progressiva là dove esistono attive alterazioni vasali, parallelismo morfologico tra cellule a bastoncello e cellule dell'avventizia. Il Cerletti, trattando delle c. a bastoncello nella paralisi progressiva, si basa principalmente sull'analogia tra l'ubicazione delle cellule a bastoncello e quella delle cellule di nevroglia satelliti, sui rapporti che esse mostrano coi pro-

lungamenti delle cellule nervose ed infine sulle numerose forme di passaggio esistenti tra cellule di nevroglia e tipiche cellule a bastoncello.

Il Perusini [20]) osserva che con la denominazione „cellula a bastoncello“ noi ci riferiamo ad un concetto eminentemente morfologico. Egli ritiene che questo concetto morfologico venga e debba necessariamente spesso venire sostituito od accompagnato da concetti sussidiari. Quando noi cerchiamo di stabilire se le cellule a bastoncello in un dato caso derivino dal mesoderma, non tiriamo le nostre conclusioni dal solo aspetto morfologico di esse: così scartiamo la suddetta ipotesi quando nel tessuto non esista contemporaneamente un'invasione di elementi mesodermici tra quelli di origine ectodermica. Il Perusini cita poi un caso in cui egli vide cellule a bastoncello diffuse in tutta la corteccia cerebrale dell'uomo senza che vi fosse alcun accenno ad „infiltrati“. Anch'io ho avuto occasione di osservare parecchi casi analoghi nei quali tanto la sostanza grigia come la sostanza bianca della corteccia cerebrale erano diffusamente occupate da numerose e tipiche cellule a bastoncello, mentre a carico dei vasi mancava qualsiasi infiltrazione cellulare e qualsiasi fatto produttivo: le alterazioni dei vasi erano invece di tipo puramente regressivo. Anche in questi casi dunque altra possibilità non resta che ammettere l'origine delle cellule a bastoncello dagli elementi della nevroglia.

E questo noi lo ammettiamo appunto non già — dirò così — per un sicuro criterio morfologico assoluto, ma perchè, accanto alle cellule a bastoncello (per le quali verrebbe in campo una eventuale origine mesodermica) non si trovano altri elementi vuoi ematogeni, vuoi derivanti dalle cellule delle pareti vasali di sicura origine mesodermica. Il massimo di difficoltà si incontra, naturalmente, in quei casi in cui, accanto ai fenomeni, sia infiltrativi sia produttivi a carico dei vasi sanguigni, entrano in iscena contemporaneamente fenomeni intensi proliferativi anche a carico delle cellule di nevroglia. Quale, dunque, l'origine delle cellule a bastoncello nei miei cani? Dovremo affermare che le cellule a bastoncello derivano esclusivamente dalle cellule dell'avventizia, escludendo a priori la possibilità che derivino dalle due specie insieme di elementi, cellule dell'avventizia e cellule di nevroglia?

Come già hanno fatto notare Cerletti e Sträussler bisogna tenere molto conto delle forme a bastoncello che, specialmente negli animali, sono da considerarsi come forme normali della nevroglia. In-

oltre, sia nell'uomo che negli animali, bisogna tener conto delle forme nevrogliche normali diverse in diversi segmenti dell'asse cerebro-spinale. È non è escluso che in dati processi patologici possa essere più frequente che in altri un tipo prevalentemente ovoide allungato di molti nuclei nevroglici ovvero elementi a bastoncello straordinariamente lunghi ed a forme bizzarre.

Infine, per la risposta alla domanda che ho posta più sopra giova molto, secondo me, lo studio dei rapporti che nel mio caso le cellule a bastoncello mostrano da un canto coi vasi sanguigni e dall'altro con le cellule di nevroglia. In quanto ai primi, cioè ai rapporti tra le cellule a bastoncello e le pareti dei vasi sanguigni, ne ho dato esemplari nelle fig. 21, 22, 23, 24, tav. XXVI. In ciascuna delle fig. 21, 22 e 23 vediamo una cellula (*a*), avente tutti i caratteri di una cellula dell'avventizia, aderire alla parete vasale soltanto per una delle due estremità, mentre tutto il resto del corpo cellulare non ha nessun contatto colla parete stessa, ma si estende nel tessuto nervoso circostante. Nella fig. 24 si vede invece una catena di cellule avventiziali (*b*) che aderisce al vaso soltanto per l'estremità superiore mentre per tutto il resto della sua estensione se ne allontana ad angolo acuto. Accanto a questa serie notiamo una cellula libera del tutto dalla parete vasale che ha tutti i caratteri di una cellula a bastoncello (*c*). Basta confrontare queste figure con quelle date dall'Alzheimer (l. c. fig. 2 tav. XXVI) per convincersi che anche per il mio caso è possibile sostenere l'origine delle cellule a bastoncello dalle cellule dell'avventizia.

I rapporti con le cellule di nevroglia sono d'altro canto rappresentati dalle numerose forme di passaggio. In tutta l'estensione dei focolai osserviamo un numero straordinario di elementi cellulari circa i quali saremmo imbarazzati ad affermare se siano cellule di nevroglia o cellule a bastoncello. Tra tutte queste svariate forme alcune hanno in prevalenza caratteri che le avvicinano di più alle cellule di nevroglia, altre caratteri che le avvicinano maggiormente alle cellule a bastoncello. Nelle fig. 13, 16, 17, 18, tav. XXVI sono riprodotte alcune di queste forme, che certamente non sono sufficienti a dare un'idea della estrema varietà morfologica di questo gruppo di elementi (per ciò sarebbero occorse molte figure), ma potranno dare un'idea del polimorfismo di esso quando si pensi che sono state prese tutte da un solo campo microscopico (obbiettivo ad immersione).

In base a queste osservazioni mi pare sia possibile soltanto concludere che nel mio caso probabilmente le cellule a bastoncello hanno doppia origine: dalle cellule dell'avventizia e dalle cellule di nevroglia.

Io credo che coloro i quali sostengeno che non bisogna troppo abusare del criterio offerto dalle forme di passaggio (Nissl) si spingano troppo oltre quando vogliono togliere ad esse qualsiasi valore L'osservazione del Nissl, che „colle forme di passaggio si può spiegar tutto" è senza dubbio giustissima, quando si tratta di singole forme dubbie che certamente con un po'di buona volontà si potranno trovare sempre anche tra due specie di elementi che notoriamente non hanno alcun rapporto genetico tra di loro; ma la questione cambia aspetto quando queste forme di passaggio si trovano in numero straordinariamente grande come per esempio nei miei focolai. Ed è appunto in questi casi che nulla ci autorizza a non tenere conto alcuno della loro esistenza e che esse per lo meno varranno a farci pensare ad un probabile legame genetico tra le due specie di elementi. In ogni modo la questione non mi sembra sia così facile a risolvere come pare pensi lo Spielmeyer [30]), il quale, in un recente lavoro sulle malattie da tripanosomi, parlando delle cellule a bastoncello, dice: „. . . piuttosto somigliano (le cellule a bastoncello) a cellule di nevroglia allungate od a salsicciotto; per differenziarle da queste sono decisivi i criteri dati dal Nissl e dall'Alzheimer". (. . . eher gleichen sie noch langgestreckten oder wurstförmig gebogenen Neurogliazellen; für die Unterscheidung von diesen sind die von Nissl und Alzheimer gegebenen Kriterien maßgebend, p. 19).

I criteri dati dal Nissl e dall'Alzheimer tendono a dimostrare che le cellule a bastoncello si originano dalle cellule dell'avventizia. ma non sono certamente sufficienti a farci escludere che, accanto a questa, possa esistere anche un'altra possibilità d'origine e cioè dalle cellule di nevroglia. Per lo meno non saprei spiegarmi perchè noi dovremmo riservare la denominazione di „cellule a bastoncello" soltanto ad un gruppo di esse, a quelle, cioè, d'origine mesodermica, e negarla a quelle cellule di nevroglia allungate o a salsicciotto (langgestreckte oder wurstförmig gebogene Neurogliazellen) che morfologicamente non è possibile differenziare dalle prime, dal momento che la parola „cellula a bastoncello" allo stato attuale delle nostre conoscenze non è che una mera espressione morfologica.

Con l'ammettere una doppia origine per le cellule a bastoncello non voglio affermare che i due gruppi di elementi di origine diversa abbiano lo stesso significato; poichè, nell'un caso (cellule a bastoncello d'origine nevroglica) si tratterà di modificazioni il più delle volte patologiche, ma di elementi normalmente preesistenti nel tessuto stesso, mentre nell'altro caso (cellule a bastoncello d'origine avventiziale) si dovrà ammettere necessariamente una invasione del tessuto ectodermico da parte di elementi mesodermici, fatto questo di cui è nota la grande importanza nella patologia del sistema nervoso. Teoricamente la espressione „cellula a bastoncello" dovrebbe essere completamente abolita e sostituita caso per caso dalle due denominazioni di „cellule di nevroglia allungate" e di „fibroblasti" almeno finchè nuove ricerche non avranno apportato un po' di luce circa il significato di detti elementi. Essa resta però come comodo concetto pratico.

Non regna maggiore accordo tra gli autori circa l'origine delle c. granulo-adipose. Possiamo anzi affermare che l'origine di questa specie di cellule è stata avocata a tutti gli elementi del tessuto nervoso. Prescindendo dall'antica opinione secondo la quale si ammetteva la generazione spontanea delle c. granulo-adipose in seno ai tessuti, opinione che ha soltanto valore storico, cellule nervose, cellule di nevroglia, cellule delle pareti vasali, elementi bianchi del sangue, corpuscoli del pus ecc. sono stati volta a volta ritenuti quali generatori delle cellule granulo-adipose. Sarebbe inutile riportare le opinioni espresse da tutti gli autori che si sono occupati dell'argomento (la letteratura è riportata dallo Schmaus[27]); per brevità mi limiterò a citare le più recenti che bastano a darci un'idea dello stato odierno della questione.

Il Friedmann[7, 9]) divide le cellule comprese sotto l'unica denominazione di c. granulo-adipose in due diversi gruppi: c. granulo-adipose propriamente dette e cellule epitelioidi. Le prime, dette anche cellule „degenerative", sarebbero caratterizzate da segni degenerativi nel nucleo e nel protoplasma e sarebbero stipate di granuli di grasso; avrebbero origine da elementi migrati dal sangue. Le seconde, dette pure cellule „attive", „organizzatrici", sarebbero caratterizzate da segni progressivi e da frequenti cariocinesi a carico del nucleo, d'ordinario conterrebbero scarsa quantità di granuli di grasso; avrebbero origine principalmente dalle cellule di nevroglia, soltanto in minima parte dagli elementi avventiziali dei vasi sanguigni e perfino dalle cellule nervose (?).

Lo Schmaus[24, 27]) ammette una doppia origine delle c. granulo-adipose: quelle che si trovano nei focolai di rammollimento nei primi giorni, deriverebbero da leucociti a nucleo polimorfo; dopo alcuni giorni, si riscontra però, secondo l'A., un'altra specie di cellule migranti che somigliano alle giovani cellule connettivali, alle cellule del tessuto di granulazione e che corrisponderebbero alle cellule epiteliodi. Per quanto riguarda l'origine di questa seconda specie essa non sarebbe stata ancora stabilita con sicurezza. In gran parte però, secondo lo Schmaus, esse derivano senza dubbio da proliferazione di cellule avventiziali ed endoteliali.

E' merito del Nissl[17, 18]) l'avere stabilito che non tutte le cellule che contengono grasso sono c. granulo-adipose, ma che questo nome deve essere riservato soltanto per quegli elementi che hanno una funzione fagocitaria, e che anche la cellula epitelioide del Friedmann rientra nel concetto generale di c. granulo-adiposa: per questa il Nissl propone il nome di „Gitterzelle" (Bödecker e Juliusburger). Secondo il Nissl le „Gitterzellen" (= granulo-adipose) possono derivare soltanto dalle cellule endoteliali o dalle cellule avventiziali dei vasi sanguigni o forse anche da entrambe. Le cellule di nevroglia non hanno la capacità di produrre c. granulo-adipose ed i leucociti non hanno funzione essenziale come fagociti.

Il Merzbacher[12]), ripetendo le ben note esperienze sulle lesioni asettiche del cervello, fa una revisione di tutta la questione delle c. granulo-adipose e propone per queste il nome di „Abräumzellen" (letteralmente intraducibile), nome che, secondo l'Autore, sarebbe più esatto perchè basato sul significato funzionale di questi elementi, mentre le altre denominazioni, basate su caratteri semplicemente morfologici, non possono adattarsi a tutte le diverse specie di c. granulo-adipose che mutano di forma a seconda del loro grado di evoluzione. Il Merzbacher fa anche una critica delle opinioni degli altri autori in special modo di quella del Nissl e conclude ammettendo per le „Abräumzellen" una doppia origine: dalle cellule avventiziali ed endoteliali e dalle cellule di nevroglia. In quanto ai leucociti, sarebbero anch'essi capaci di produrre c. granulo-adipose, ma quelle di tale origine si presenterebbero nei focolai di distruzione sperimentale soltanto nei primi giorni e presto cadrebbero in disfacimento.

Lo Schröder[28]) in una speciale malattia di una scimmia ha riscontrato in focolai dove c'era distruzione di fibre nervose, numerosissime c. granulo-adipose. L'autore, constatato che nei vasi non

si osservava nessun fatto proliferativo od infiltrativo, mentre la nevroglia mostrava un'attiva e vivace proliferazione, conclude che nel suo caso per le c. granulo-adipose non può ammettersi altra origine che dalle cellule di nevroglia.

Dal breve sguardo dato alla letteratura più recente sull'argomento risulta che con tutta probabilità principalmente due diverse specie di elementi sono capaci di produrre c. granulo-adipose: elementi mesodermici della parete dei vasi sanguigni ed elementi di nevroglia. In quanto ai leucociti pare che abbiano una importanza molto secondaria almeno per quel che riguarda i focolai sperimentali di distruzione asettica ed i focolai di rammollimento; soltanto nei primissimi periodi del processo essi sarebbero in grado di produrre c. granulo-adipose, le quali ben presto però sembra cadano in disfacimento per essere sostituite da c. granulo-adipose d'altra origine.

Soltanto il Nissl nega in modo assoluto alle cellule di nevroglia la capacità di produrre c. granulo-adipose, per quanto lo stesso Nissl sia stato in precedenza il sostenitore più convinto dell'origine nevroglica delle c. granulo-adipose. (Ich vermag den Beweis zu erbringen, daß die sog. Körnchenzellen nichts anderes sind als fortsatzfreie Gliazellen)[16].

Non è qui il luogo d'indagare il perchè il Nissl ed il Merzbacher, pur avendo studiato le c. granulo-adipose in un medesimo gruppo di alterazioni (nelle lesioni sperimentali asettiche della corteccia cerebrale), siano poi venuti a conclusioni diverse. A me preme soltanto far rilevare che i dati di fatto su cui il Nissl si basa per sostenere la sua opinione si riferiscono soltanto ad un solo determinato gruppo di alterazioni e cioè a quelle prodotte da lesioni sperimentali asettiche, mentre nulla apprendiamo da lui circa la provenienza delle c. granulo-adipose che intervengono in tanti altri processi patologici. Ora niente ci autorizza ad escludere che in processi patologici diversi, diversa possa essere l'origine di questi elementi. Tanto più che lo stesso Nissl confessa di non potersi spiegare la provenienza delle c. granulo-adipose che intervengono nelle degenerazioni secondarie e durante lo sviluppo del cervello.

Contro l'opinione del Nissl infine sta il reperto dello Schroeder (l. c.), che parla con tutta certezza in favore della possibilità d'origine delle c. granulo-adipose dalle cellule di nevroglia.

Venendo adesso al nostro caso per l'origine delle c. granulo-adipose possono escludersi senz'altro i leucociti. Abbiamo visto come

in molti focolai e precisamente in quelli che rappresentano con molta probabilità gli stadi iniziali del processo, manca l'infiltrazione di elementi d'origine ematogena, mentre le c. granulo-adipose hanno già fatto la loro apparizione; ed inoltre in quei focolai in cui si osservano attorno ai vasi sanguigni elementi d'origine ematogena questi sono in numero così scarso che non possono essere considerati come i produttori delle numerosissime c. granulo-adipose che occupano tutto quanto il focolaio.

Restano quindi da prendersi in esame gli elementi delle pareti vasali e le cellule di nevroglia.

Per quanto riguarda gli elementi delle pareti vasali, nei miei preparati ho riscontrato tutti gli aspetti che parlano in favore dell'origine delle c. granulo-adipose dai detti elementi. Poichè questo modo d'origine è oramai ben noto essendo stato descritto con molti particolari da parecchi autori (Merzbacher l. c., Farrar[4]), Forster[5]) ed altri) e poichè le figure relative sono divenute in questi ultimi anni assai numerose, non credo necessario insistere sull'argomento. Debbo notare soltanto che nel mio caso non mi è riuscito di stabilire con tutta certezza se le c. granulo-adipose derivino esclusivamente dalle cellule endoteliali o dalle cellule avventiziali o da tutte e due insieme. Le fig. 11, 12, tav. XXVII parlerebbero invero in favore della doppia origine. Infatti nella fig. 12 è riprodotta una cellula che ha già assunto l'aspetto di una c. granulo-adiposa, la quale sembra per la sua posizione una cellula avventiziale. Nella fig. 11 invece le c. granulo-adipose per la loro posizione e per i caratteri dei nuclei sembrano piuttosto derivare da cellule endoteliali. Il Forster[5]) sostiene che le c. granulo-adipose derivino esclusivamente dalle cellule endoteliali poichè le ha viste svilupparsi costantemente dai gettoni vasali. Ammesso pure, sebbene le figure da lui date non siano affatto convincenti, che l'osservazione di questo autore sia esatta, da ciò non possiamo concludere nel senso voluto dal Forster. Infatti sappiamo dall'Alzheimer che fin dallo stadio iniziale della neoformazione vasale, quando cioè il vaso neoformato è rappresentato da una cellula endoteliale triangolare, vengono a porsi accanto alla cellula endoteliale cellule dell'avventizia. Riesce quindi impossibile affermare che la c. granulo-adiposa sia stata prodotta da quest'ultima e non dalle prime.

In quanto all'origine delle c. granulo-adipose dalle cellule di nevroglia nel mio caso si riscontrano numerose forme di passaggio tra le due specie di elementi. Essendo oramai ben noto anche quest'al-

tro modo d'origine per l'ampia descrizione e le numerose figure fornite dal MERZBACHER (l. c.), mi sono limitato a dare poche figure dalle quali però appare in modo evidente questo secondo modo d'origine delle c. granulo-adipose. Nella fig. 13, tav. XXVII è riprodotta una cellula che per la forma del corpo cellulare e per i numerosi prolungamenti si appalesa per cellula di nevroglia; d'altro canto la struttura nettamente reticolata del protoplasma in *a*) e i due nuclei *b*) gravemente alterati che nel protoplasma sono inclusi, attestano la sua trasformazione in c. granulo-adiposa. Le cellule riprodotte nelle fig. 14, 15, tav. XXVII, che per la struttura nettamente reticolata di tutto il protoplasma sono da ritenersi c. granulo-adipose, rivelano per la presenza di caratteristici prolungamenti la loro origine nevroglica. E così infine le c. granulo-adipose che circondano in gran numero le cellule nervose riprodotte nella fig. 22, tav. XXVII, per la forma stellata del loro corpo protoplasmatico, forma che si osserva in molti punti, sono da ritenersi anch'esse d'origine nevroglica. Possiamo quindi concludere che anche le c. granulo-adipose nei miei focolai hanno una doppia origine: dagli elementi cellulari della parete dei vasi sanguigni e dalle cellule di nevroglia.

Debbo qui ricordare di passaggio che, come è già stato detto nella descrizione, non è raro riscontrare nei miei preparati cellule a bastoncello le quali mostrano in tutto od in parte del loro protoplasma struttura nettamente reticolata (fig. 9, 10, tav. XXVII); oltre a ciò in preparati allestiti secondo il metodo dell'HERXHEIMER si vedono molte cellule a bastoncello che contengono nel protoplasma numerosi granuli di grasso (fig. 2*c*, *b*, 4, 5, tav. XXV). Dette cellule rientrano nel concetto generale di c. granulo-adipose? Certo esse posseggono le caratteristiche delle c. granulo-adipose e cioè, in preparati provenienti da materiale fissato in alcool ed allestiti secondo il metodo del NISSL, struttura reticolata del protoplasma e coi metodi per le sotanze grassose ricchi accumuli di granuli di grasso, che non possono essere espressione di un processo degenerativo, dato che i nuclei hanno caratteri spiccatamente progressivi. Ad esse mancherebbe è vero uno dei caratteri delle c. granulo-adipose ossia la forma tondeggiante, ma questa, secondo molti autori, non costituisce un carattere essenziale per detti elementi, variando la loro forma a seconda delle condizioni ambienti in cui si sviluppano, carattere, del resto, che manca, almeno per un lungo periodo della loro evoluzione, ad uno dei due grandi

gruppi in cui il MERZBACHER ha suddiviso le „Abräumzellen", al gruppo delle „fakultative Abräumzellen" d'origine nevroglica. Ciò non ostante credo che detta quistione non possa risolversi con tutta certezza, come tante altre che si agitano intorno all'intricata dottrina delle c. granulo-adipose, almeno fino a che nuovi e sicuri criteri non ci permetteranno di approfondire la questione.

* * *

Se adesso ci facciamo a considerare nel loro insieme le alterazioni riscontrate nei miei cani avvelenati con piombo, tenendo anche conto della loro distribuzione a focolaio e della loro evoluzione e le mettiamo a confronto con i processi anatomo-patologici descritti fino ai nostri giorni nel sistema nervoso centrale ed in special modo nel cervello, vedremo che in tutta la vasta letteratura non si trova un processo analogo a quello da me descritto. Esclusi senz'altro tutti i processi più o meno uniformemente diffusi del cervello, che per la loro distribuzione non vengono in discussione, ed escluse parimenti quelle alterazioni a focolaio che sono caratterizzate da distruzione di tutto quanto il tessuto cerebrale, poichè nel mio caso manca una tale distruzione totale, per la diagnosi differenziale sono da prendersi in esame quei processi a focolaio, descritti come „encefaliti". E' noto come appunto in questo capitolo della patologia del sistema nervoso centrale regnino le maggiori incertezze, per cui sotto la denominazione comune di encefalite sono stati descritti i più svariati processi dei quali molti nulla hanno certamente a che fare coll'infiammazione*), mentre processi encefalitici certamente identici, attraverso la descrizione dei vari autori, hanno acquistato significato fondamentalmente diverso a seconda delle diverse opinioni esistenti circa l'infiammazione e circa l'origine dei così detti infiltrati cellulari.

Sorto il moderno concetto dell'encefalite per opera del VIRCHOW, che separò nettamente l'infiammazione primitiva dal rammollimento necrobiotico del cervello, accanto all'encefalite purulenta venivano dagli autori distinte altre forme di encefalite; si distinsero così l'encefalite iperplastica (HAYEM), l'encefalite parenchimatosa (MEYER, BEYER, DANILLO, BASSI ed A.), l'encefalite emorragica (STRUEMPELL) ecc. ecc. FRIEDMANN[6, 7, 8, 9]) basandosi sui suoi esperimenti di distru-

*) Per dare un esempio basta ricordare la poliencefalite emorragica del WERNICKE che recentemente lo SCHROEDER[29]) ha dimostrato non essere affatto una encefalite nel vero senso della parola.

zione della sostanza cerebrale e sui reperti istologici d'un grande numero di casi venuti all'autopsia, ritiene che tutte le diverse forme descritte dagli autori come processi distinti gli uni dagli altri, non siano altro che diversi stadi o diversi gradi d'intensità di un processo fondamentale unico, l'encefalite irritativa non purulenta, processo che istologicamente è ben distinto dall'encefalite purulenta o ascesso cerebrale.

Non è qui il luogo di discutere l'opinione del Friedmann. A me sembra necessario soltanto far notare che in tutti i reperti di encefalite descritti specialmente nell'ultimo ventennio in modo completo e particolareggiato*) (la letteratura si trova in gran parte nel recente lavoro di Oppenheim e Cassirer sull'encefalite[19]) il dato più importante è offerto dall'infiltrazione di elementi d'origine ematogena. E lo stesso Friedmann, che ritiene fattore essenziale dell'encefalite irritativa non purulenta la vivace proliferazione delle cellule fisse del tessuto, in prima linea cellule di nevroglia, proliferazione che porta alla produzione delle cellule epitelioidi, dice espressamente: „invero l'irritazione e la compartecipazione del contenuto dei vasi sono constantemente l'unico e primo componente dell'encefalite irritativa o non purulenta, poichè il tessuto fisso comincia a mostrare attivi stati di irritazione soltanto dopo uno stadio di latenza di uno, due, tre giorni . . ."[8]).

In contrapposto a tutti questi reperti sta chiaramente il mio per i suoi caratteri essenziali. Infatti nei miei focolai l'infiltrazione di elementi di possibile origine ematogena non ha che una importanza di gran lunga secondaria rispetto alle altre manifestazioni. Anzi, come ho già notato, manca nei focolai che per il grado molto lieve delle loro alterazioni, rappresentano con ogni probabilità l'inizio del processo, mentre è appunto in essi che tali infiltrati dovremmo osservare in maggior quantità, se si trattasse di un processo analogo all'encefalite irritativa nel senso del Friedmann. Tali infiltrati si trovano invece nei focolai più progrediti ed anche qui in quantità così scarsa che non possono certamente venir presi in considerazione per l'interpretazione di tutto il processo nel suo insieme. La caratteristica

*) Dei reperti descritti dagli autori più antichi non possiamo far gran conto poichè dato lo stato delle conoscenze d'allora e le manchevolezze della tecnica, riesce molto difficile rilevarne i caratteri principali.

essenziale nel mio caso è data invece dalla vivace e tumultuaria proliferazione così degli elementi mesodermici come degli elementi ectodermici non nervosi, proliferazione che ha per effetto il colossale ispessimento dei vasi sanguigni e le numerose neoproduzioni vasali per parte dei primi e la produzione per parte di entrambi di numerosissime c. granulo-adipose e cellule a bastoncello che „infiltrano“ tutto quanto il tessuto. Questa caratteristica è già presente negli stadi più giovani e si mantiene sempre più accentuandosi nell'ulteriore evoluzione del processo.

Veniamo infine all'ultimo dei quesiti propostici: Come si deve interpretare il nostro processo da un punto di vista generale?

La patologia generale distingue, astrazion fatta dai tumori, tre gruppi principali di alterazioni: i processi puramente degenerativi, i processi puramente iperplastici, i processi infiammatori. In quale di questi tre gruppi rientra il processo de me descritto? La risposta non è facile poichè questi tre diversi gruppi di alterazioni sono tutt'altro che ben definiti, tanto che ogni autore ha in proposito una opinione sua propria, e le opinioni dei diversi autori differiscono non poco le une dalle altre. La causa principale di queste incertezze, a mio avviso, dipende dal fatto che noi anche oggi, nonostante i notevoli progressi della tecnica ed i tentativi fatti per comprendere l'infiammazione in un concetto unico, sappiamo ben poco dell'essenza di questo processo. Così si spiega come da una parte si manifesti la tendenza ad allargare i limiti dell'infiammazione al punto da non poterla distinguere dalla maggior parte degli altri processi patologici (Weigert), mentre dall'altra si vorrebbe cancellare del tutto dalla patologia questa parola come una parola vuota di senso (Thoma), opinione verso la quale propende anche il Nissl. La difficoltà è massima nel campo dell'anatomia patologica del sistema nervoso: dalla maggior parte degli autori si parla di „mielite“ e di „encefalite“ senza stabilire in modo rigoroso se i processi ai quali tali nomi si danno, abbiano rapporto con il classico quadro della flogosi.

Tale essendo lo stato delle nostre conoscenze intorno a problemi d'indole generale, non può essere mia intenzione voler stabilire in modo definitivo in quale gruppo di alterazioni sia da ascriversi il processo da me descritto. Mi accontenterò soltanto di toccare alcune questioni che riguardano da vicino l'infiammazione, per vedere se il nostro processo presenti qualche legame con ciò che noi siamo abituati a ritenere quale espressione d'un processo infiammatorio.

Per ciò mi riferirò a quello che hanno scritto due dei più autorevoli autori che si sono occupati dell'infiammazione nel sistema nervoso.

Il Nissl [18]) ha tentato di circoscrivere il concetto d'infiammazione nel sistema nervoso limitandolo a quei soli casi nei quali „accanto alle alterazioni progressive e regressive nel parenchima si può dimostrare una compartecipazione dei vasi sanguigni nel senso di manifestazioni essudative". In altre parole il Nissl ritiene caratteristica per l'infiammazione l'infiltrazione cellulare d'origine ematogena (. . . unter der Voraussetzung, daß wir ausschließlich nur solchen Vorgängen das Prädikat entzündlich geben, bei denen hämatogene Zellinfiltrate nachzuweisen sind). Questa limitazione, che può sembrare giustificata da un punto di vista pratico, presenta però il grave difetto di essere unilaterale, di tenere conto cioè di una sola delle molteplici manifestazioni del processo infiammatorio, nè è ancora detto che tale manifestazione sia sempre l'essenziale. Infatti non bisogna dimenticare che noi ancora non sappiamo nulla della patogenesi nemmeno dei processi infiammatori essudativi e che non siamo in grado di affermare quali delle alterazioni di un processo infiammatorio siano primitive e quali secondarie, se cioè le alterazioni che si riscontrano nel parenchima siano secondarie a quelle dei vasi sanguigni e da esse direttamente dipendenti o se sia viceversa (chemotassi, Weigert) o ancora se i due diversi gruppi di alterazioni siano in certo modo indipendenti gli uni dagli altri. Invero molti fatti rendono più probabile quest'ultima ipotesi poichè, come è noto, i due gruppi di alterazioni non stanno tra di loro in rapporto costante. Per restare nel campo della paralisi progressiva, dalla quale il Nissl prende le mosse per formulare la sua dottrina sull'infiammazione, in uno stesso cervello di paralitico riscontriamo accanto a parti in cui l'infiltrazione è sviluppata al massimo grado, parti in cui essa è meno accentuata fino ad essere quasi nulla, mentre le manifestazioni a carico del parenchima sono molto accentuate (Nissl) e l'Alzheimer ha già mostrato come in molti casi di paralisi progressiva l'infiltrazione mostrasi ridotta ai minimi termini in tutta l'estensione della corteccia cerebrale mentre le altre alterazioni sono spiccatissime. E'appunto in questi casi che il criterio dell'infiltrazione sarà insufficiente per la diagnosi di infiammazione. A ciò si aggiunga: 1) E'impossibile una distinzione fondamentale fra infiltrati essudativi costituiti da elementi bianchi del sangue ed „infiltrati" costituiti da elementi derivanti da proliferazione delle cellule delle pareti vasali. 2) L'origine ema-

togena di tutte le forme cellulari che costituitscono gli infiltrati essudativi non é stata ancora assodata con certezza (origine istiogena dei linfociti e plasmatociti). 3) In ogni modo vi sono degli „infiltrati" costituiti da proliferazione delle cellule delle pareti vasali senza intervento di linfociti e plasmatociti, e nulla ci autorizza a ritenere caratteristico dell'infiammazione solo l'altro pruppo di infiltrati, in cui intervengono linfociti e plasmatociti di possibile origine ematogena.

Se, non ostante queste obiezioni, volessimo accettare la limitazione proposta dal Nissl nel concetto dell'infiammazione, non c'è dubbio alcuno che anche il nostro processo rientrerebbe tra i processi infiammatori, poichè in esso, almeno in un determinato periodo della sua evoluzione, è sicuramente constatabile l'infiltrazione di elementi che egli ritiene d'origine ematogena. Incorreremmo però in tal modo nel grave errore di scegliere per la diagnosi anatomica proprio quella delle molteplici manifestazioni di tutto il processo, la quale è presente soltanto nei periodi più avanzati dell'alterazione ed anche in questi passa in ultima linea in confronto alle altre per estensione e per intensità.

Molto più giuste, a mio parere, sono le vedute dello Schmaus[25,26,27]) le quali, se non ci fanno progredire di un sol passo nella conoscenza dell'infiammazione, valgono però a mostrare entro quali limiti debba comprendersi il dibattito e ci danno i mezzi per potere caso per caso stabilire la diagnosi di infiammazione in base allo stato odierno delle nostre conoscenze.

Lo Schmaus nota che la parola infiammazione appartiene a quella categoria di parole „i cui singoli significati sono legati in una serie soltanto da gradazioni ininterrotte e non da un carattere comune" (. . . deren einzelne Bedeutungen nur durch kontinuierliche Übergänge, nicht aber durch ein gemeinsames Merkmal zu einer Reihe verbunden sind). E cioè, partendo dalle forme essudative attraverso una serie ininterrotta di graduali passaggi si va alle forme degenerative (parenchimatose) da una parte, alle produttive dall'altra. In queste due ultime forme le manifestazioni essudative nell'apparato circolatorio vanno gradatamente dileguando senza che noi possiamo stabilire un limite dove esse siano completamente scomparse, mentre entrano in campo nuovi componenti che poi ci servono per differenziare queste due forme infiammatorie dai processi puramente degenerativi e da quelli puramente iperplastici. Come si vede manca tra i diversi gruppi di processi che noi com-

prendiamo sotto il nome comune di infiammazione un carattere comune sotto il quale si possano tutti raggruppare, mentre, d'altro canto, essi costituiscono insieme una catena continua che solo artificialmente noi possiamo interrompere in un dato punto. Se consideriamo adesso il processo da me descritto in base alle vedute dello Schmaus, le quali, dato lo stato attuale delle nostre conoscenze, mi sembrano, ripeto, le più accettabili, vedremo che noi possiamo riportarlo nella serie continua dei processi infiammatori. E precisamente esso troverebbe il suo posto in quel punto della serie in cui le manifestazioni essudative sono ridotte ai minimi termini, mentre prendono il sopravvento i fatti produttivi. I caratteri che serviranno per distinguerlo dai processi puramente iperplastici ci son dati principalmente dalla presenza delle c. granulo-adipose e delle cellule a bastoncello, reperti questi che non prevalgono nei processi puramente iperplastici. Si tratterebbe quindi di un processo infiammatorio che, per il prevalere dei fatti produttivi, potremmo chiamare „encefalite produttiva".

Conclusioni.

Abbiamo visto che l'intossicazione subacuta ad alte dosi di piombo ha provocato in tre cani gravi alterazioni distribuite a focolaio negli strati più profondi della corteccia cerebrale.

Tali alterazioni consistono essenzialmente in alterazioni degenerative delle cellule nervose ed in vivaci modificazioni proliferative così degli elementi della parete dei vasi sanguigni come degli elementi ectodermici non nervosi; la proliferazione dei primi conduce ad un enorme ispessimento della parete vasale ed alla produzione di numerosi gettoni vasali e dei cosiddetti „pacchetti vasali", la proliferazione degli elementi mesodermici ed ectodermici dà origine alla produzione di numerosissime cellule granulo-adipose e cellule a bastoncello che ricoprono „infiltrandolo" tutto il campo dei focolai. L'infiltrazione di elementi d'origine ematogena ha un'importanza di gran lunga minore; si osserva soltanto nei periodi più avanzati del processo.

Questo processo può rientrare nel concetto dell'infiammazione, specie se si concepisca quest'ultima secondo le vedute dello Schmaus. Esso processo, per il prevalere dei fatti produttivi, potrebbe chiamarsi „encefalite produttiva".

Monaco di Baviera, nell'agosto del 1908.

Schlußsätze.

Eine subakute, mit großen Bleimengen bei 3 Hunden erzeugte Vergiftung hat im Zentralnervensystem derselben schwere Veränderungen verursacht, welche herdförmig in den tiefsten Schichten der Hirnrinde verbreitet sind.

Diese Veränderungen bestehen hauptsächlich aus degenerativen Ganglienzellenveränderungen und aus lebhaften proliferativen Vorgängen, welch letztere sich sowohl in den Gefäßen als in den nicht nervösen Elementen ektodermalen Ursprungs abspielen. Die Gefäßwucherung führt zu einer enormen Verdickung der Gefäßwände, zur zahlreichen Gefäßsproßbildung und zur Bildung der sog. „Gefäßpakete“: die Wucherung der beiden (meso- und ektodermalen) Elemente verursacht die Bildung von sehr zahlreichen Körnchen- und Stäbchenzellen, welche über alle Herde zerstreut sind und dieselben „infiltrieren“. Dem eigentlichen Infiltrat von Elementen hämatogenen Ursprungs muß eine viel geringere Bedeutung zugeschrieben werden; ein solches Bild kommt bloß bei den vorgeschrittenen Phasen des Krankheitsprozesses zutage.

Nehmen wir den Schmausschen Standpunkt in der Entzündungsfrage an, so können die geschilderten Vorgänge im Begriff der Entzündung umfaßt werden. Infolge des Überwiegens der produktiven Vorgänge könnte man den ganzen pathologischen Prozeß „Encephalitis productiva“ benennen.

Letteratura.

1) Alzheimer, Histologische Studien zur Differentialdiagnose der progressiven Paralyse. Histol. u. histopathol. Arbeiten usw. 1904, Bd. I. Jena.
2) Ceni, Über die Pathogenese der Bleilähmung. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1897, Bd. XXIX.
3) Cerletti, Sopra alcuni rapporti tra le „cellule a bastoncello“ e gli elementi nervosi nella paralisi progressiva. Rivista Sper. di Fren. 1905, Vol. XXXI, Fasc. 3—4.
4) Farrar, B., On the Phenomena of Repair in the Cerebral Cortex, Histol. und histopathol. Arbeiten usw. 1908, Bd. II. Jena.
5) Forster, Experimentelle Beiträge zur Lehre der Phagozytose der Hirnrindenelemente. Histol. u. histopathol. Arbeiten usw. 1908, Bd. II. Jena.
6) Friedmann, Zur Histologie und Formeneinteilung der akuten nichteitrigen genuinen Enzephalitis. Neurol. Zentralbl., VIII. Jahrg., No. 15, 1. Aug. 1889.
7) Lo Stesso, Studien zur pathologischen Anatomie der akuten Enzephalitis. Arch. f. Psych. 1890, Bd, XXI.
8) Lo Stesso, Zur Lehre, insbesondere zur pathologischen Anatomie der nichteitrigen Enzephalitis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1898, Bd. XIV, H. 1—2.
9) Lo Stesso, „Enzephalitis und Hirnabszeß“. Handb. d. pathol. Anatomie des Nervensystems. Herausgeg. von Jacobsohn u. Flatau, Berlin 1904.
10) Kussmaul und Maier, Zur pathologischen Anatomie des chronischen Saturnismus. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1872, Bd. IX.
11) Lugaro, Sulle alterazioni degli elementi nervosi ecc. Rivista di Patologia Nervosa e Mentale Feb. 1897.
12) Merzbacher, „Abräumzellen“. Diese Hefte. Fischer, Jena 1909.
13) Von Monakow, Zur pathologischen Anatomie der Bleilähmung und der saturninen Enzephalopathie. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh., Bd. X, p. 495.
14) Nissl, Über experimentell erzeugte Veränderungen an den Vorderhornzellen usw. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1892, Bd. XLVIII.
15) Lo Stesso, Die Hypothese der spezifischen Nervenzellenfunktion. Allgem. Zeitschr. f. Psych. 1897, Bd. XL, LIV.

16) Nissl, Über einige Beziehungen zwischen Nervenzellenerkrankungen und gliösen Erscheinungen bei verschiedenen Psychosen. Arch. f. Psych. 1899, Bd. XXXI, p. 656.
17) Lo Stesso, Kritische Bemerkungen zu H. Schmaus usw. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1903, No. 157, p. 88.
18) Lo Stesso, Zur Histopathologie der paralytischen Rindenerkrankung. Histol. u. histopathol. Arbeiten usw. 1904, Bd. I. Jena.
19) Oppenheim und Cassirer, Die Enzephalitis, 2. Aufl. Hoelder, Wien 1907.
20) Perusini, Über besondere Abbauzellen des Zentralnervensystems. Folia Neuro-Biologica, Bd. I, No. 3, März 1908.
20bis) Lo Stesso, Über die Veränderungen des Achsenzylinders und der Markscheide im Rückenmark bei der Formolfixierung. Zeitschr. f. Heilk. 1906, Bd. XXVII, H. 7, Abt. f. pathol. Anatomie, H. 3.
20ter) Lo Stesso, Über einige Faseräquivalentbilder des Rückenmarks nach Chrombehandlung. Zeitschr. f. Heilk., Bd. XXVIII (N. F. Bd. VIII), Abt. f. pathol. Anatomie, Supplementheft.
21) Probst, Über Geistesstörungen nach Bleivergiftung. Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1901, Bd. IX, H. 6.
22) Quensel, Zur Kenntnis der psychischen Erkrankungen durch Bleivergiftung. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1902, Bd. XXXV, H. 3.
23) Schaffer, Über Veränderungen der Nervenzellen usw. Ungar. Arch. f. Med. 1893.
24) Schmaus, Vorlesungen über die pathologische Anatomie des Rückenmarks. Wiesbaden 1901.
25) Lo Stesso, Zur anatomischen Analyse des Entzündungsbegriffes. Bergmann, Wiesbaden 1903.
26) Lo Stesso, Die Anwendung des Entzündungsbegriffes auf die Myelitis. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. 1904, Bd. XXVI, H. 4—6.
27) Lo Stesso, Akute Myelitis. Lubarsch-Ostertags Ergebn. d. allg. Pathol. usw. 1904, 9. Jahrg., Abt. 1.
28) Schroeder, Über eine Hinterstrang- und Sehnervenerkrankung beim Affen. Arch. f. Psych., Bd. XLIV, H. 1.
29) Lo Stesso. Zur Lehre von der akuten hämorrhagischen Polioencephalitis superior (Wernicke). Histol. u. histopathol. Arbeiten usw. 1908, Bd. II. Jena.
30) Spielmeyer, Die Trypanosomenkrankheiten usw. Fischer, Jena 1908.
31) Stieglitz, Eine experimentelle Untersuchung über Bleivergiftung. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1892, Bd. XXIV.
32) Sträussler, Die histopathologischen Veränderungen des Kleinhirns bei der progressiven Paralyse usw. Jahrb. f. Psych. 1906, Bd. XXVII, H. 1 u. 2.

Spiegazione delle figure.

Tav. XXIV.

Fig. 1. Corteccia cerebrale. Sezione perpendicolare alla superficie corticale. Fissazione: alcool a 96. Inclusione in celloidina. Colorazione al bleu di toluidina. Focolaio in uno stadio iniziale del processo. Negli strati più profondi della corteccia cerebrale si notano alcuni vasi sanguigni ispessiti ed intensamente colorati. Microfotografia.

Fig. 2. Corteccia cerebrale. Sezione perpendicolare alla superficie corticale. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Al limite della sostanza bianca la parte più profonda della corteccia cerebrale è attraversata da un grande numero di vasi sanguigni di spessore molto maggiore del normale e di colorito intenso. Microfotografia.

Fig. 3. Corteccia cerebrale. Sezione perpendicolare alla superficie corticale. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Una parte del focolaio precedente visto a più forte ingrandimento. Si vede che l'ispessimento dei vasi sanguigni è dovuto al sovrapporsi di parecchi strati di elementi della parete vasale. All'intorno cellule granulo-adipose isolate od addossate alle cellule nervose. Microfotografia.

Tav. XXV.

Fig. 1. Corteccia cerebrale. Sezione perpendicolare alla superficie corticale. Fissazione: alcool a 96. Inclusione in celloidina. Colorazione al bleu di toluidina. Lo stesso focolaio riprodotto nelle due microfotografie precedenti, ad un ingrandimento più piccolo. Sebbene il focolaio non sia compreso per intero nel campo microscopico, si vedono nettamente i suoi limiti: in alto si arresta al principio dello strato delle piccole piramidali, in basso nel limite tra la sostanza grigia e la bianca; a destra il limite è graduale. Microscopio Zeiss, Mikroplanar f = 20 mm. Ingr. 38 : 1.

Tutte le fig. che seguono in questa e nelle tavole successive sono state tratte dai diversi focolai. Per tutte è stato adoperato: microscopio Leitz imm. om. $^1/_{12}$, lunghezza del tubo 170, apparecchio da disegno Leitz.

Fig. 2. Fissazione in formolo al 10 %. Sezione al congelatore. Metodo dell' Herxheimer. Un intero campo microscopico: *c. n.* =

cellule nervose. *c*, *n*, 1 = cellule nervose in cui si nota l'assenza di granuli di grasso. *c*, *g* = cellule di nevroglia cariche di abbondanti accumuli di granuli grassosi, addossate alle cellule nervose, *g*, *a* = granulo-adipose. *c*, *b* = cellula a bastoncello con granuli di grasso nel suo protoplasma. *c*, *p* = capillare in proliferazione. *c* = capillare con *c*. *e* = cellula endoteliale sprovvista di grasso e *c*. *a* = cellule avventiziali in proliferazione con granuli di grasso attorno al nucleo. Oc. comp. 4.

Fig. 3. Fissazione e colorazione come sopra. Vaso sanguigno. Tutte le cellule della parete vasali mostrano alterazioni progressive. Le cellule dell'avventizia (*c*, *a*) contengono ricchi accumuli di granuli grassosi nel protoplasma; le cellule dell'endotelio (*c*, *c*) ne sono sprovviste. Oc. comp. 6.

Fig. 4, fig. 5. Fissazione e colorazione come sopra. Due cellule a bastoncello. I nuclei hanno caratteri spiccatamente progressivi. Nel protoplasma sono contenuti numerosi e grossi granuli di grasso. Oc. comp. 6.

Fig. 6. Fissazione e colorazione come sopra. Cellula nervosa (*c*, *n*) circondata da cellule di nevroglia (*c*, *g*) cariche di granuli grassosi. Oc. comp. 6.

Fig. 7. Fissazione e colorazione come sopra. Cariocinesi (*k*) in una cellula granulo-adiposa addossata ad una cellula nervosa (*c*, *n*). Oc. comp. 4.

Fig. 8. Fissazione e colorazione come sopra. Cariocinesi in una c. granulo-adiposa. Oc. comp. 4.

Tav. XXVI.

Per le fig. di questa tavola: microscopio Leitz, imm. om. $^1/_{12}$ oc. comp. 4, lunghezza del tubo 170, apparecchio da disegno Leitz.

Fig. 1. Fissazione alcool a 96. Inclusione in celloidina. Colorazione al bleu di toluidina. Cellula nervosa in degenerazione. Rigonfiamento del corpo cellulare, distruzione granulare della sostanza cromatica, scomparsa del nucleo. Dei prolungamenti protoplasmatici ne è visibile soltanto uno che si segue per un tratto più lungo che nel normale e mostra parecchie ramificazioni. In esso si notano numerosi granuli che si distinguono da quelli di tutto il resto del protoplasma per la maggiore grossezza e nettezza.

Fig. 2. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con alterazioni analoghe alle precedenti, ma di grado più intenso. Del nucleo non si scorge altro che il nucleolo con una sfumatura violacea attorno. Il prolungamento protoplasmatico visibile è rigonfiato, i granuli sono più netti e più intensamente colorati.

Fig. 3. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa in rigonfiamento torbido. Non si vede il nucleo. Alla base in una ampia incisura del suo contorno sono annidati tre nuclei di nevroglia in fase progressiva (*a*) con abbondante protoplasma a strut-

tura reticolata incerta e dei resti informi di cromatina di un nucleo probabilmente nevroglico (*b*). *c* = nucleo di nevroglia in fase progressiva. *d* = resti di granuli cromatinici di due nuclei nevroglici. *e* = nucleo di nevroglia rigonfio, pallido, annidato nel protoplasma della cellula nervosa.

Fig. 4. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Nuclei di nevroglia addossati a resti di una cellula nervosa. *a* = nuclei di nevroglia con alterazioni a tipo progressivo. *b* = nucleo di nevroglia rigonfio, pallido. La cellula nervosa mostra protoplasma a struttura reticolata e nucleo spostato, uniformemente colorato (*c*).

Fig. 5. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Resti di cellula nervosa rappresentati per la massima parte da granuli, netti, grossi, intensamente colorati.

Fig. 6. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con corpo retratto, intensamente ed uniformemente colorato Prolungamento apicale pallido visibile per lunghissimo tratto. Nucleo indecifrabile; visibile il solo nucleolo circondato da un alone chiaro.

Fig. 7. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con corpo retratto. La sostanza cromatica è riunita in grossi blocchi allungati, omogenei, intensamente colorati sopra un fondo di colorito meno intenso, uniforme. Prolungamento apicale visibile per lungo tratto. Nucleo retratto, deformato, a colorazione omogenea. Attorno alla cellula nervosa numerosi nuclei di nevroglia in fase progressiva con abbondante protoplasma a struttura reticolata, incerta.

Fig. 8. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con corpo rimpicciolito, prolungamenti visibili per un lungo tratto. Protoplasma cosparso di fini e pallide granulazioni, nucleo non chiaramente distinguibile, si vede nettamente soltanto il nucleolo. Addossati ad essa nuclei di nevroglia (*a*). *b* = cellula di nevroglia con protoplasma a struttura nettamente reticolata, contenente in (*c*) un nucleo degenerato.

Fig. 9. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con corpo estremamente retratto, nucleolo circondato da un alone più chiaro. *a* = cellula di nevroglia in fase avanzata di distruzione: nucleo omogeneo a ferro di cavallo, nel protoplasma numerosi granuli basofili. *b* = nucleo di nevroglia omogeneo, piccolo, rotondo, attorno un alone protoplasmatico pure rotondo contenente granuli basofili. *c* = nucleo di nevroglia pallido. *d* = capillare.

Fig. 10. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa con progredita dissoluzione e vacuolizzazione della sostanza cromatica, scomparsa del nucleo; ai due lati del prolungamento apicale granuli basofili disposti in serie. *a*, *b*, *c* = nuclei di nevroglia in istadio regressivo, *a*, *b* contengono granuli basofili nel protoplasma, *c* è contenuto in un infossamento della cellula nervosa.

Fig. 11. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Nuclei di nevroglia addosso a resti protoplasmatici di una cellula nervosa:

a = nuclei in alterazione regressiva: picnosi, omogeneizzazione e rimpicciolimento.

Fig. 12. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Nuclei di nevroglia addossati a resti protoplasmatici di una cellula nervosa, *a* = resti di cromatina nucleare e granuli basofili.

Fig. 13. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula di nevroglia enormemente ipertrofica, nucleo allungato, irregolare.

Fig. 14. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cariocinesi in una cellula di nevroglia.

Fig. 15. Fissazione ed inclusione come sopra. Colorazione con la triacida di PAPPENHEIM. Cariocinesi in una cellula di nevroglia. Piastra equatoriale.

Fig. 16, 17, 18. Fissazione ed inclusione come sopra. Colorazione al bleu di toluidina. Forme intermedie tra cellule di nevroglia e cellule a bastoncello.

Fig. 19. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula a bastoncello con parecchi prolungamenti protoplasmatici. Nei due in alto granuli basofili.

Fig. 20. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Due cellule a bastoncello disposte in serie secondo la loro lunghezza, arieggianti un capillare neoformato od un gettone vasale.

Fig. 21, 22, 23. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Tre vasi capillari. In (*a*) cellule avventiziali che aderiscono alla parete vasale soltanto per un estremo; tutto il resto del corpo protoplasmatico se ne allontana ad angolo più o meno ampio in seno al tessuto circostante. *l* = lume vasale.

Fig. 24. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare con forte proliferazione delle cellule avventiziali. Alcune di esse giacciono lungo la parete del vaso (*a*). Altre invece sono disposte in una lunga serie che si allontana dalla parete vasale approfondendosi nello spessore del tessuto circostante (*b*): *c* = cellula avventiziale che ha l'aspetto di cellula a bastoncello. *l* = lume del vaso.

Fig. 25. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare. *a* = cellula endoteliale che prolifera formando un gettone vasale. Oc. comp. 12.

Fig. 26. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare. *a* = figura di spirema in una cellula entodeliale il cui protoplasma manda un gettone vasale. Oc. comp. 12.

Fig. 27, 28, 29, 30. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Diversi aspetti assunti dalle cellule di nevroglia con alterazioni regressive (vedi nel testo la descrizione).

Tav. XXVII.

Per tutte le figure di questa tavola: microscopio Leitz, imm. om. 1/12, oc. comp. 4, lunghezza del tubo 170, apperecchio da disegno Leitz.

Fig. 1. Fissazione in alcool 96°. Inclusione in celloidina. Colorazione al bleu di toluidina. Vaso sanguigno con parete enormemente ispessita. In luogo di un unico lume se ne notano parecchi (*l*) irregolarmente distribuiti in tutta la massa di elementi endoteliali ed avventiziali proliferati. *c*, *e* = cellule endoteliali. *c*, *a* = cellule avventiziali. *c*, *b* = cellule a bastoncello. *c*, *g* = c. granulo-adipose.

Fig. 2. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Vaso sanguigno dilatato della sostanza bianca immediatamente sottostante alla grigia. Nel lume del vaso alcuni leucociti polinucleati. Nella guaina linfatica linfociti (*l*), linfociti con protoplasma basofilo (*l*, *p*) e tue tipici plasmatociti (*pl*). *c*, *e* = cellule endoteliali. *c*, *a* = cellule avventiziali.

Fig. 3. Fissazioue ed inclusione come sopra. Colorazione alla resorcina-fuxina (Weigert-elastica) „Pacchetto vasale". In basso elementi cellulari della parete vasale proliferati. In alto tre lumi vasali (*l*). Le cellule endoteliali (*c e*) che rivestono la parete di ciascun lume neoformato sono proliferate. La membrana elastica neoformata forma un anello completo a ciascun lume (*e*) e manda delle lamelle che circondano le cellule endoteliali (e_1).

Fig. 4. Fissazione, inclusioue e colorazione come sopra. Vasellino della corteccia con elementi della parete proliferati. La membrana elastica in luogo di un solo foglietto, ne mostra parecchi; questi circondano le cellule endoteliali.

Fig. 5. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Due gettoni vasali in due capillari vicini vengono a fondersi insieme. Nel cordone risultante dalla fusione dei due gettoni si è già differenziata una membranella elastica, visibile sotto forma di due linee parallele (*e*) ai due lati del cordone. *c. c* = cellula endoteliale. *c. c. l* = cellule endoteliali che proliferando formano i due gettoni vasali. *e* = elastica. *l* = lume.

Fig. 6. Fissazione ed inclusione come sopra. Colorazione al bleu di toluidina. Cariocinesi in una cellula avventiziale.

Fig. 7. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare. In (*a*) cellula avventiziale ipertrofica. *c. e* = cellule endoteliali.

Fig. 8. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. „Pacchetto vasale". Gli elementi della parete sono proliferati. I tre lumi (*l*) sono rivestiti da cellule endoteliali proliferate.

Fig. 9, 10. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Due cellule a bastoncello con protoplasma a struttura nettamente reticolata.

Fig. 11. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare sanguigno. Due cellule endoteliali (*g. a*) presentano un protoplasma tipicamente reticolato.

Fig. 12. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare sanguigno. In (*a*) una cellula avventiziale con l'aspetto di c. granuloadiposa. *c. e* = cellule endoteliali.

Fig. 13. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula di nevroglia con caratteri progressivi che ha in (*a*) protoplasma a struttura reticolata ed in (*b*) contiene due nuclei fortemente degenerati.

Fig. 14, 15. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Forme intermedie tra cellule di nevroglia e c. granulo-adipose. Tre cellule il cui protoplasma ha la struttura reticolata come nelle c. granulo-adipose; per la presenza e per il tipo dei prolungamenti credo si originino dalle cellule di nevroglia.

Fig. 16 a 20. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Diversi tipi di c. granulo-adipose. In quella riprodotta nella fig. 19 sono contenuti resti di cromatina nucleare, in quella della fig. 20 granuli basofili.

Fig. 21. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Capillare sanguigno circondato da un fitto strato di c. granulo-adipose.

Fig. 22. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Tre cellule nervose circondate da numerose c. granulo-adipose.

Fig. 23. Fissazione, inclusione e colorazione come sopra. Cellula nervosa circondata da c. granulo-adipose. La cellula nervosa è ridotta ad una massa retratta, informe, intensamente colorata, senza struttura riconoscibile: del nucleo si scorge soltanto il nucleolo.

Ant. Kämpfe, Buchdruckerei, Jena.

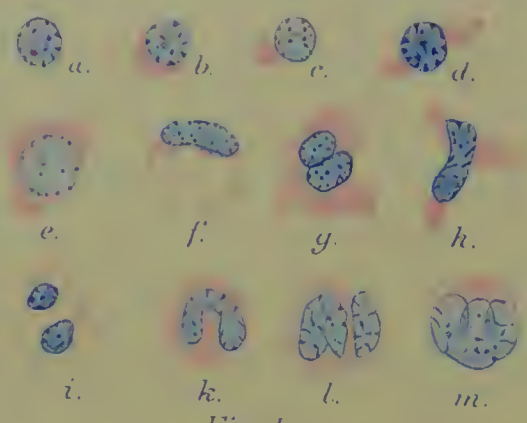


Fig. 1.



Fig. 2.

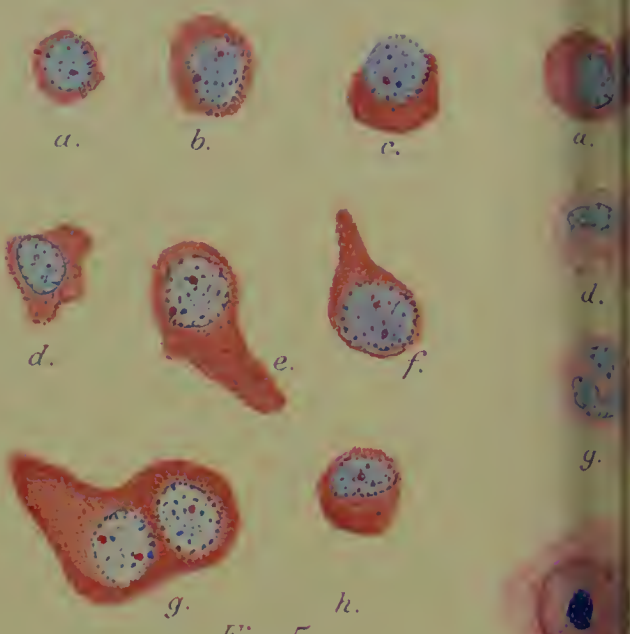


Fig. 5.

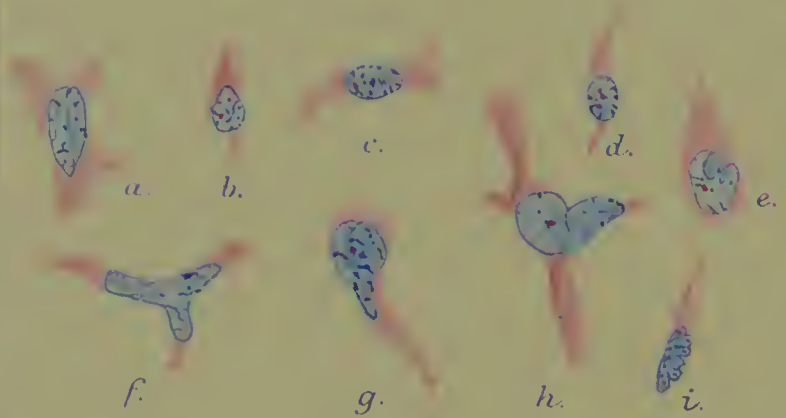


Fig. 3.

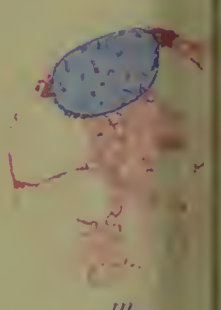
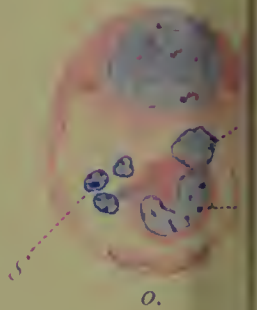




Fig. 7a.



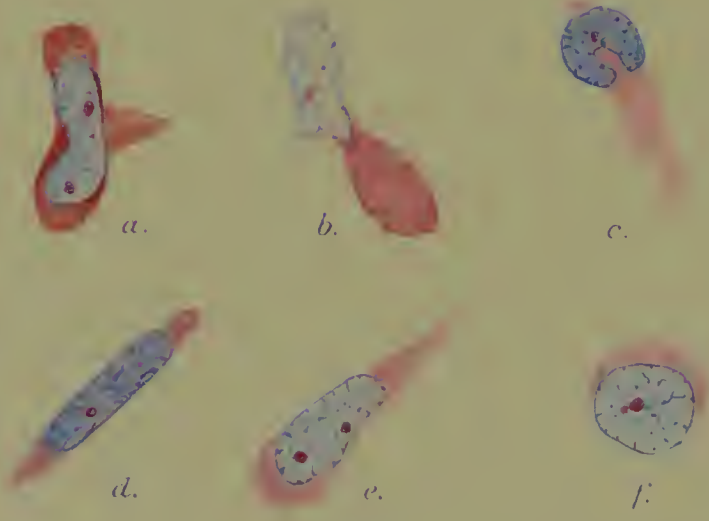
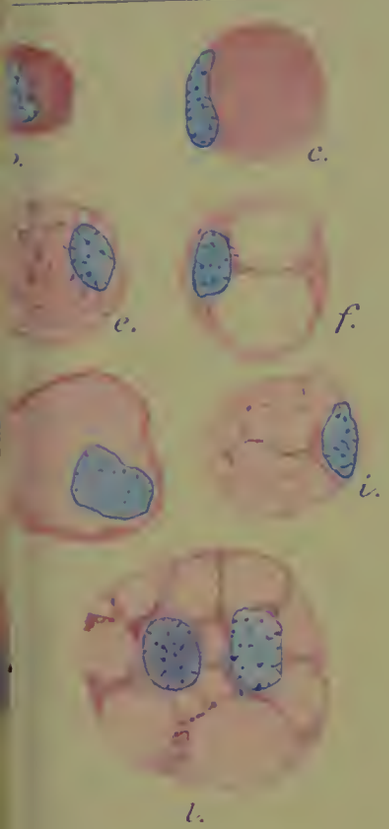


Fig. 4.

Alzheimer gez.

Verlag von Gus



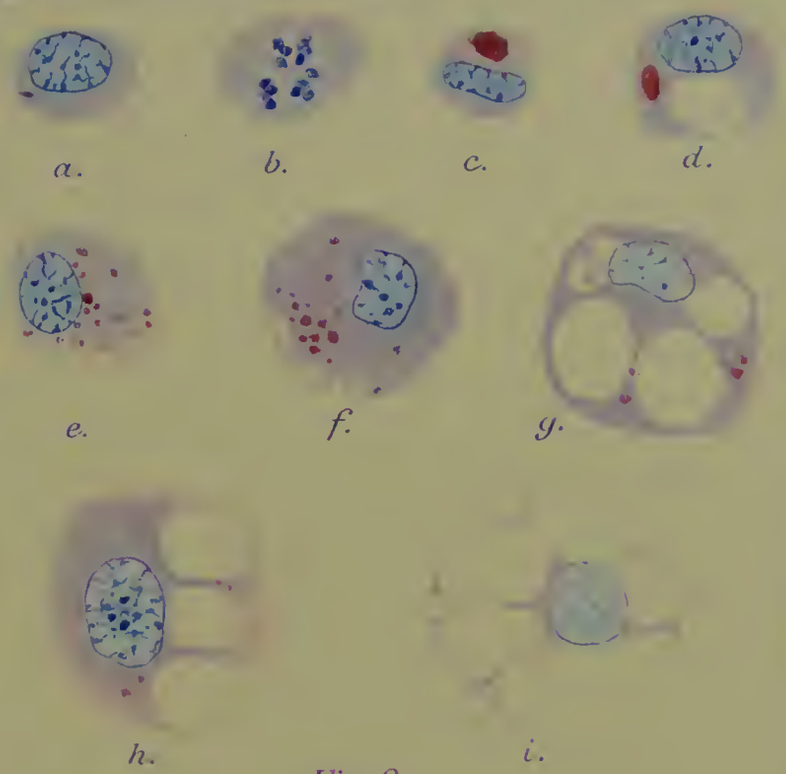


Fig. 8.

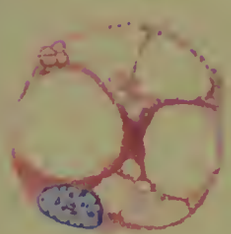
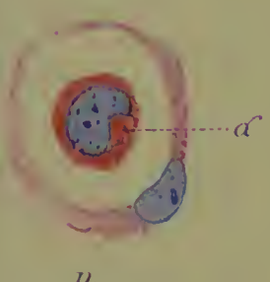




Fig. 9.



Fig. 10.



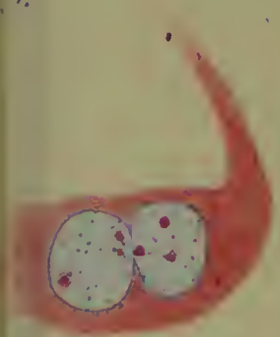


Fig. 7b.

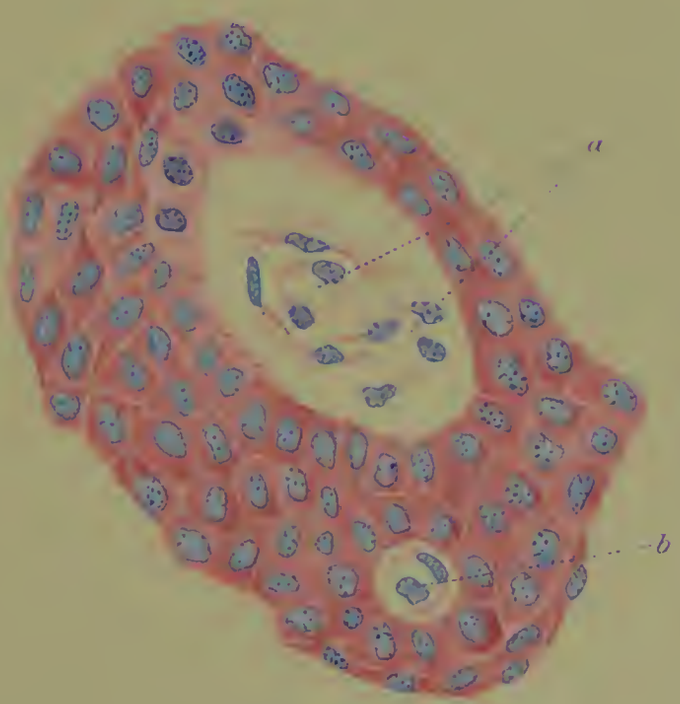
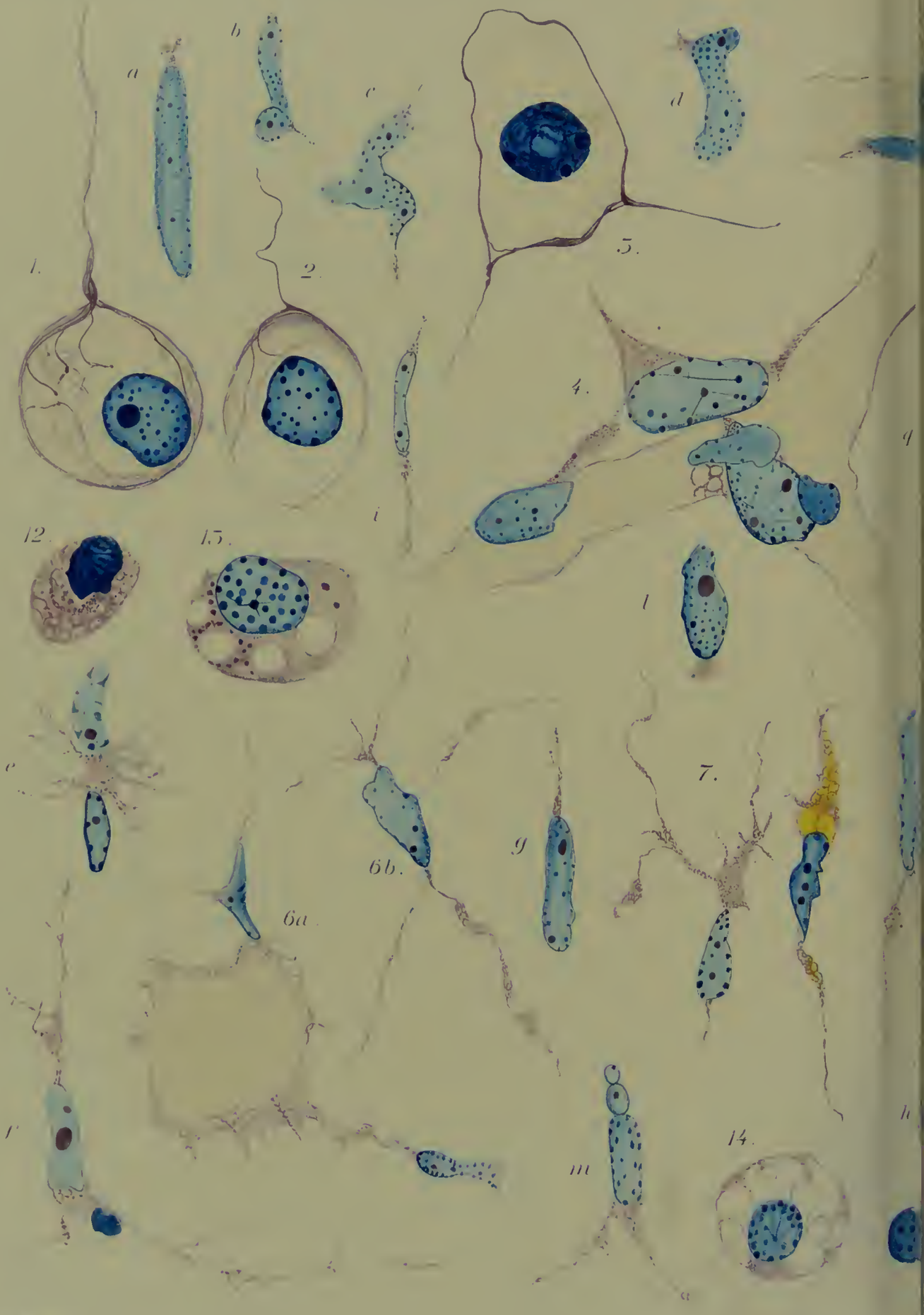


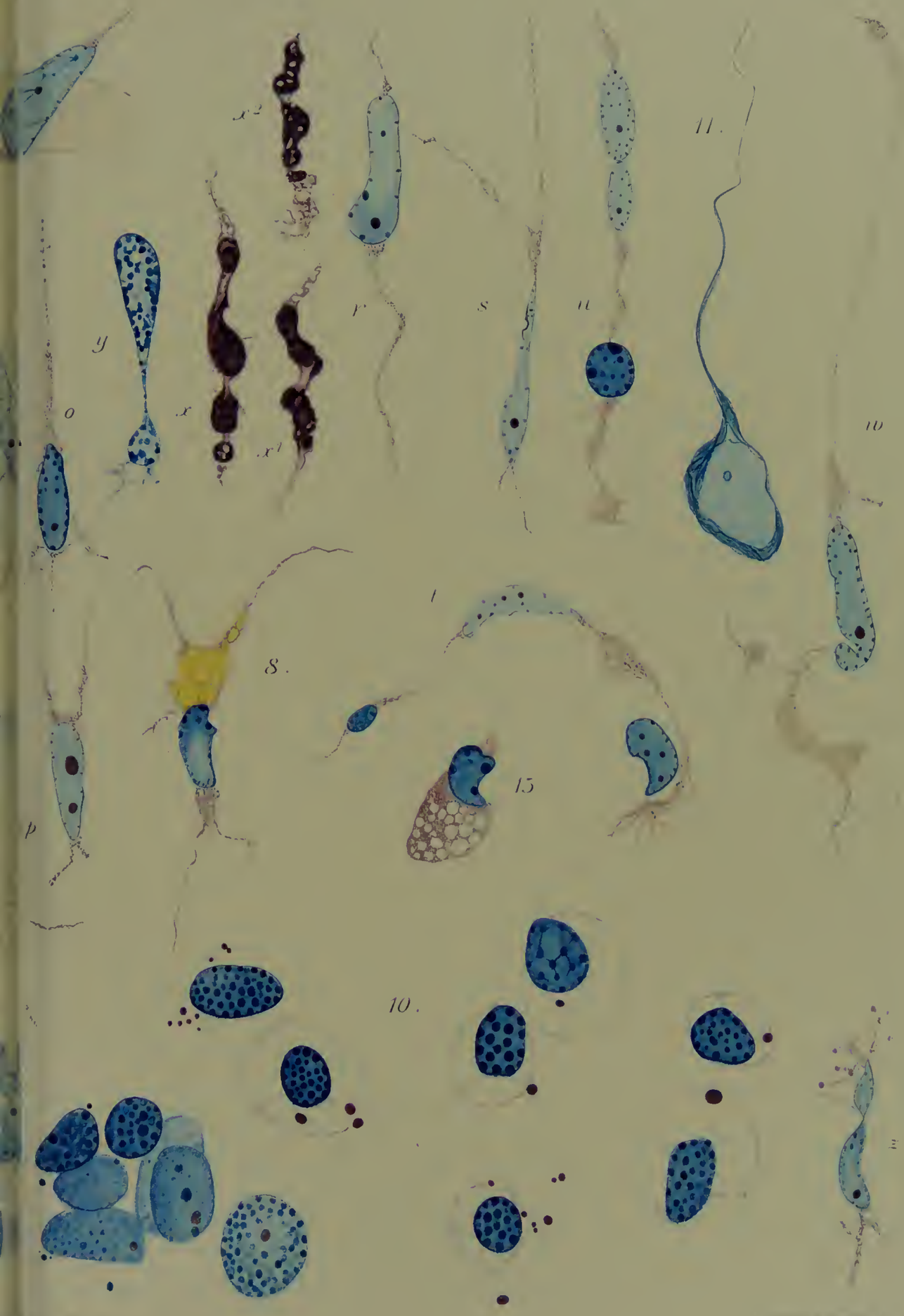
Fig. 11.

Lith Anst v. K. Wesser, Jena.

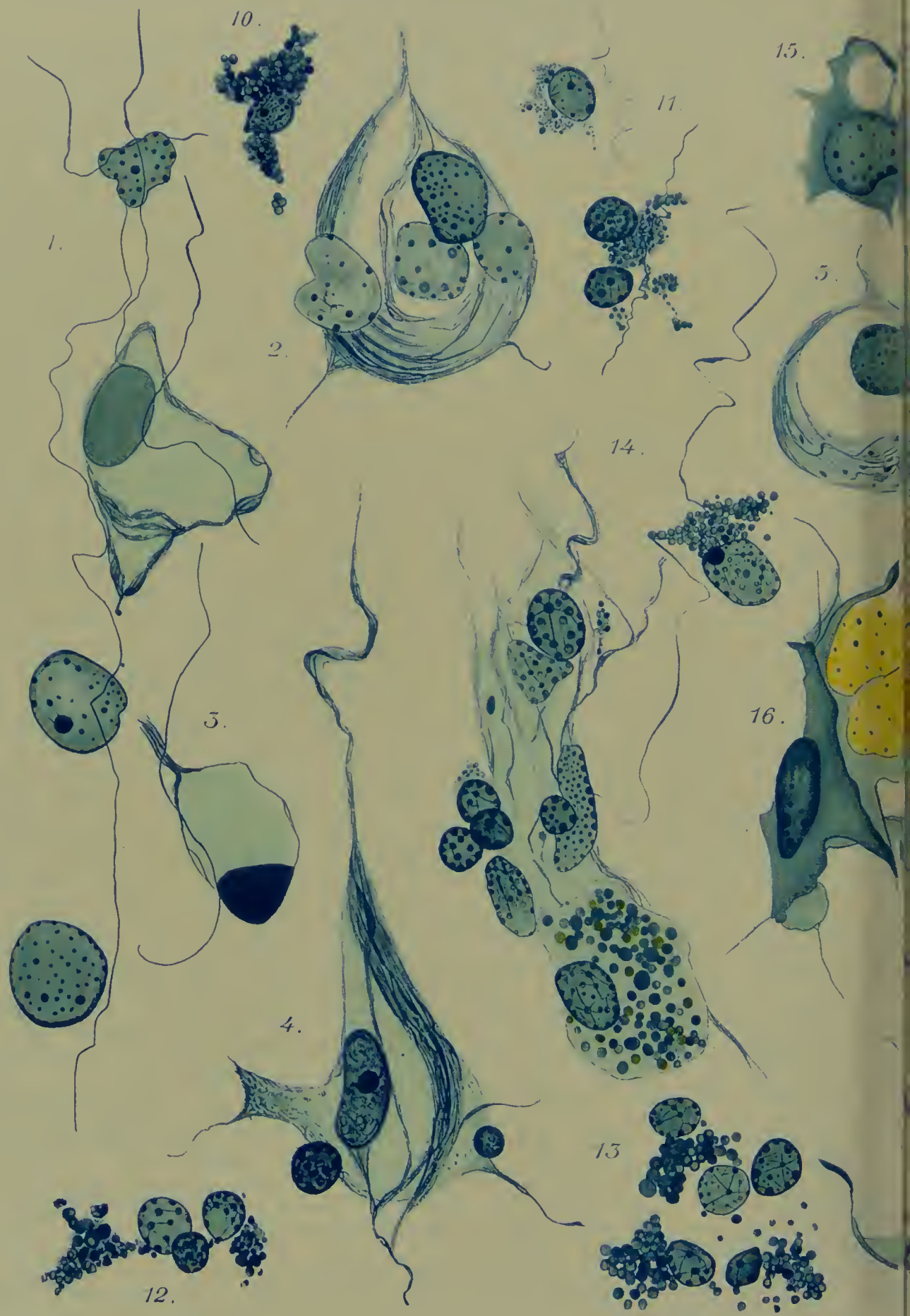

1.
2.
10.
11.
12.
3.
4.
5.
18
19
20
21


14.
15.
17b.
16.
17a.
6.
7.
9.
8.
23.
24.
25.


a
b
c
d
1.
2.
3.
4.
i
12.
13.
e
6b.
6a.
g
7.
f
m
14.
h



Lith. Inst. v. A. Asher & Jeitz.

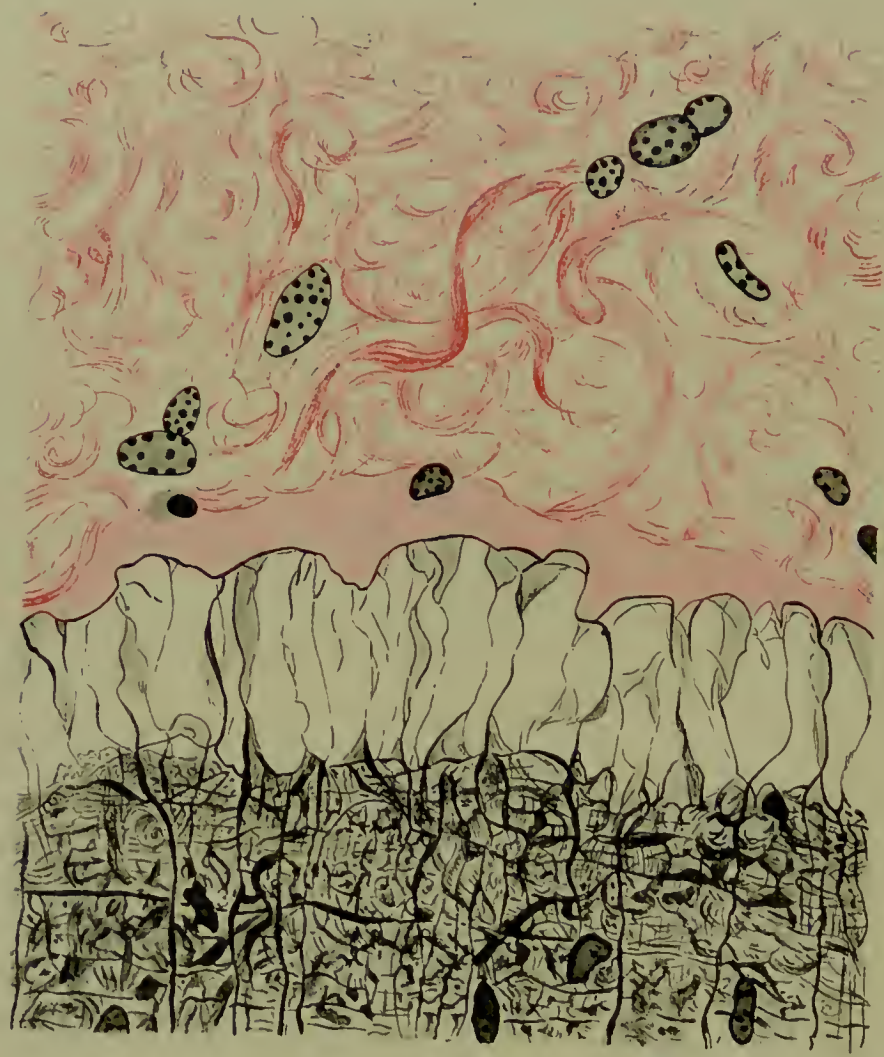


gez. Perusini

Verlag von Gu



Lith. Anst v. A. Giltsch, Jena.



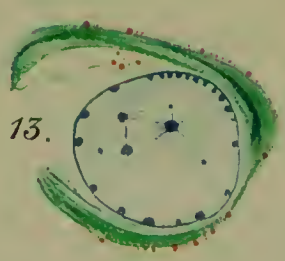
1.







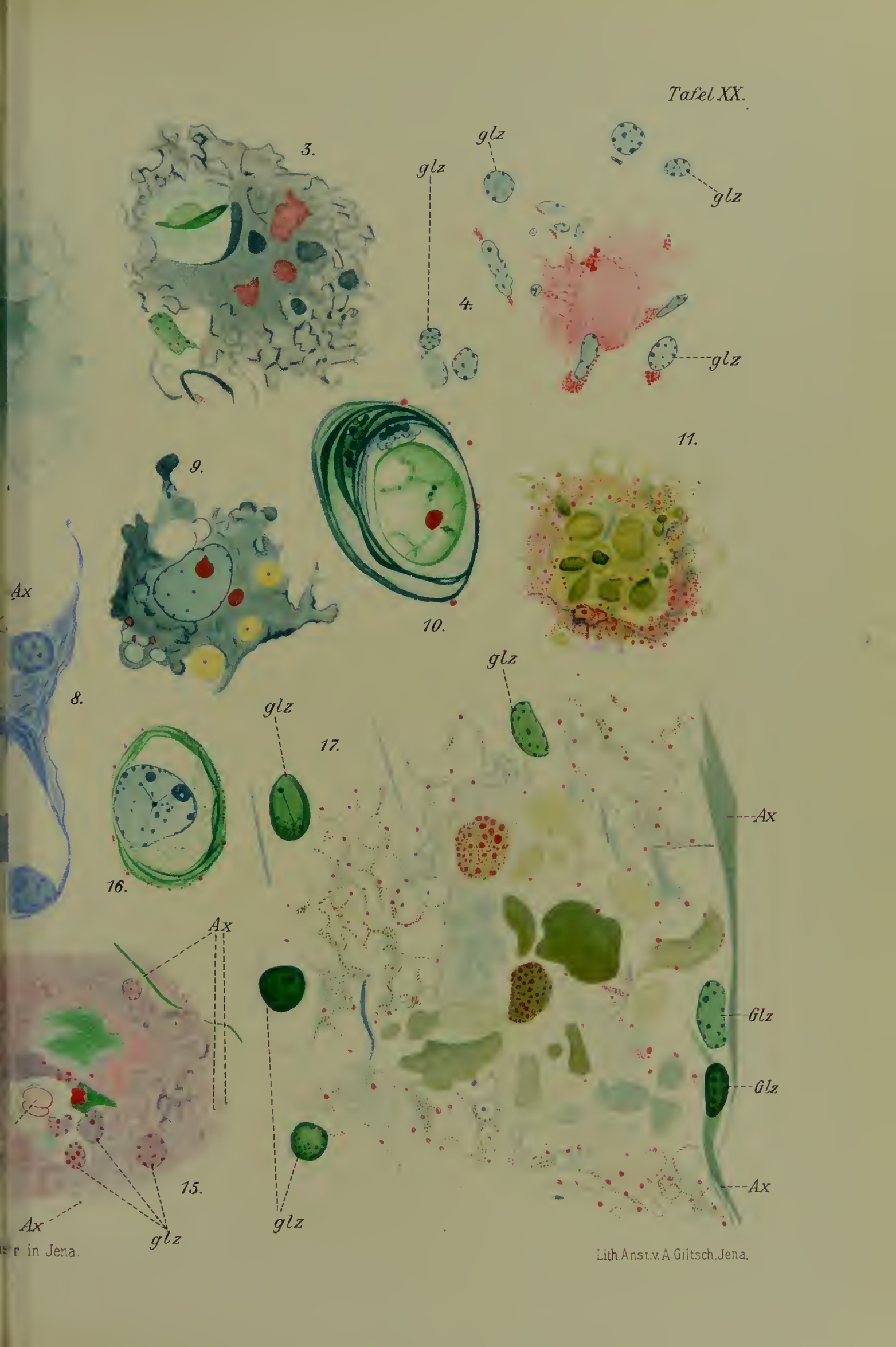






gez Perusini

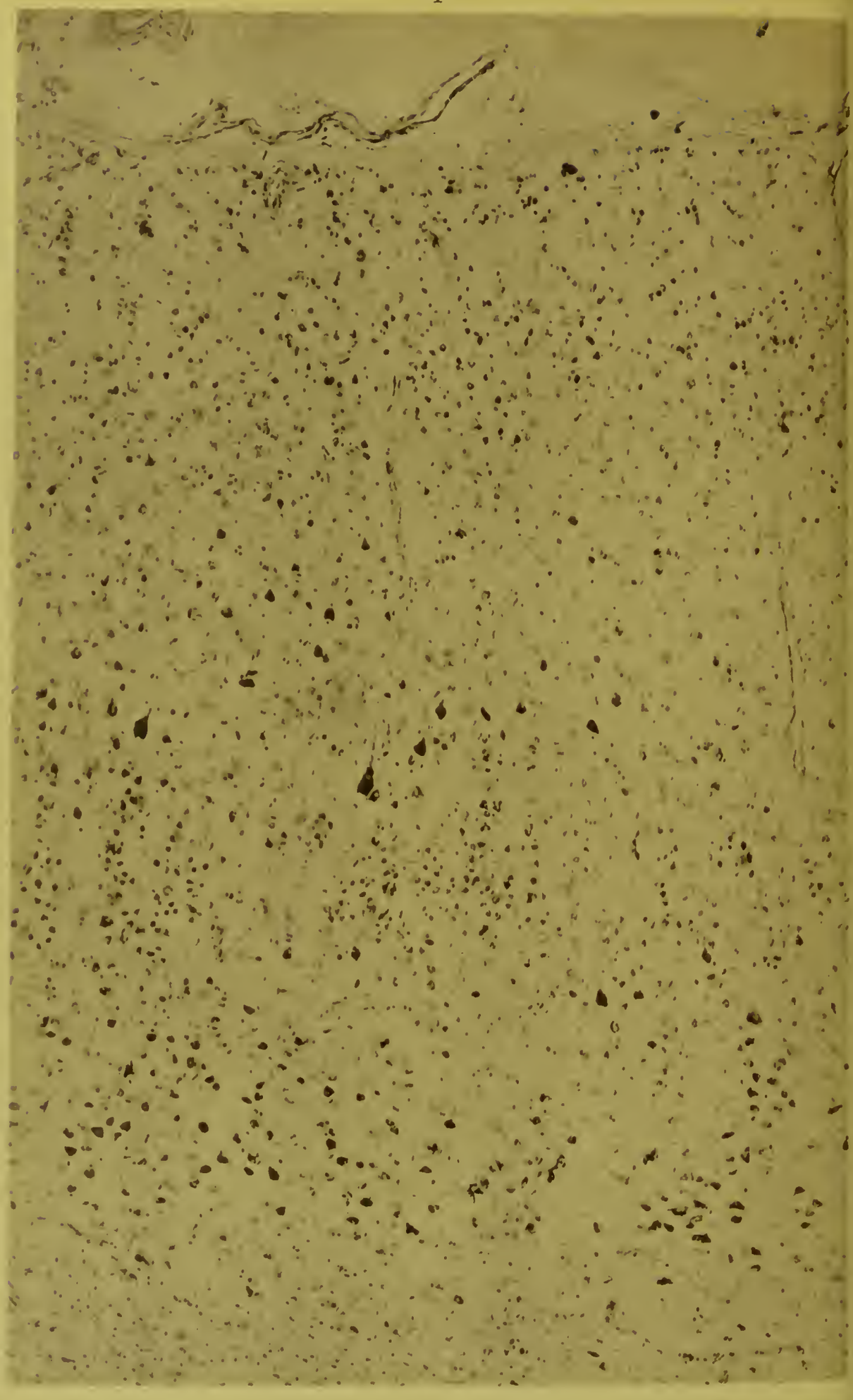
Verlag von Gus



r in Jena.

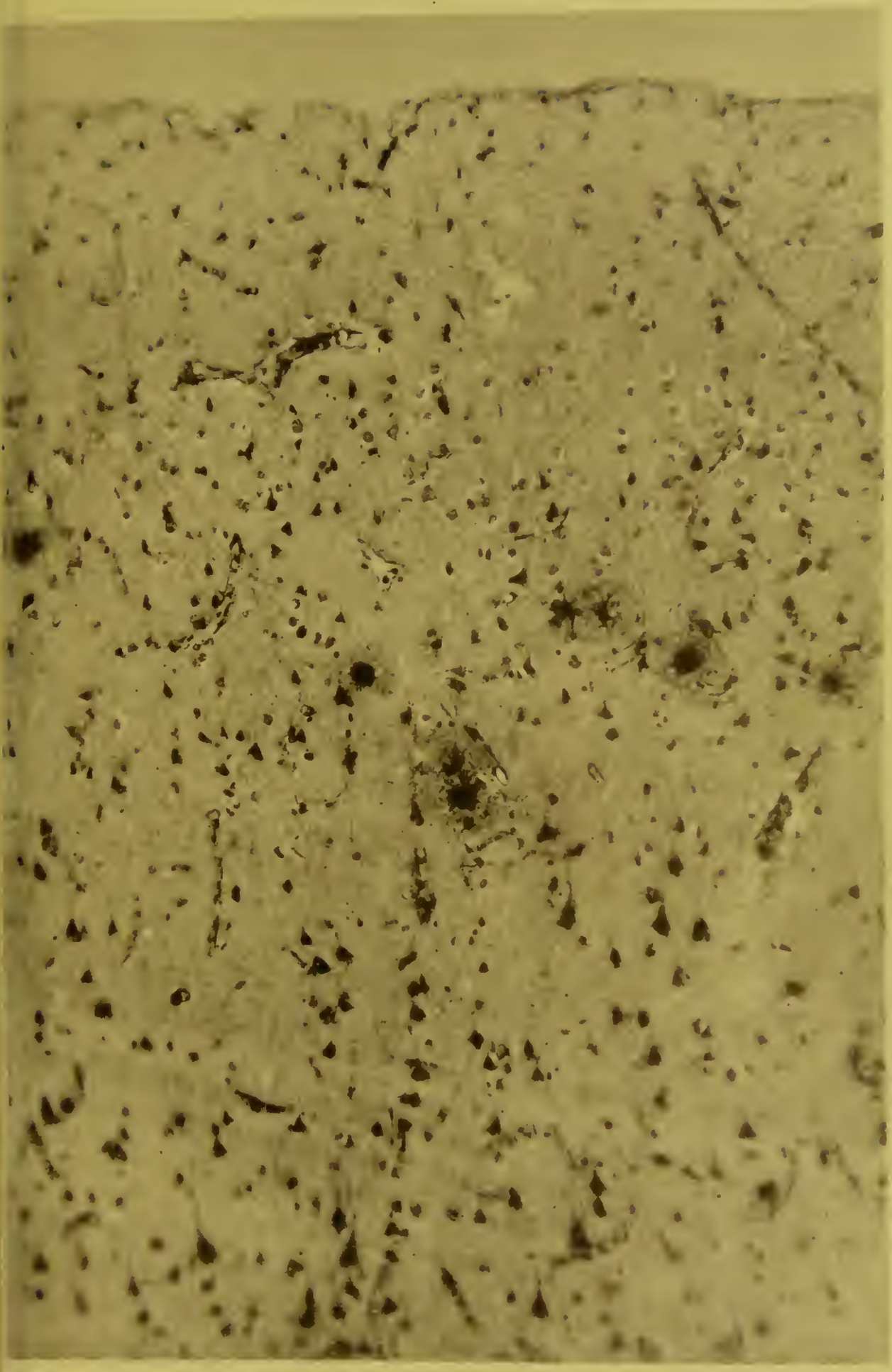
Lith Anst v. A. Giltsch, Jena.

1



Alzheimer phot.

2



J. B. Obernetter, München, reprod.

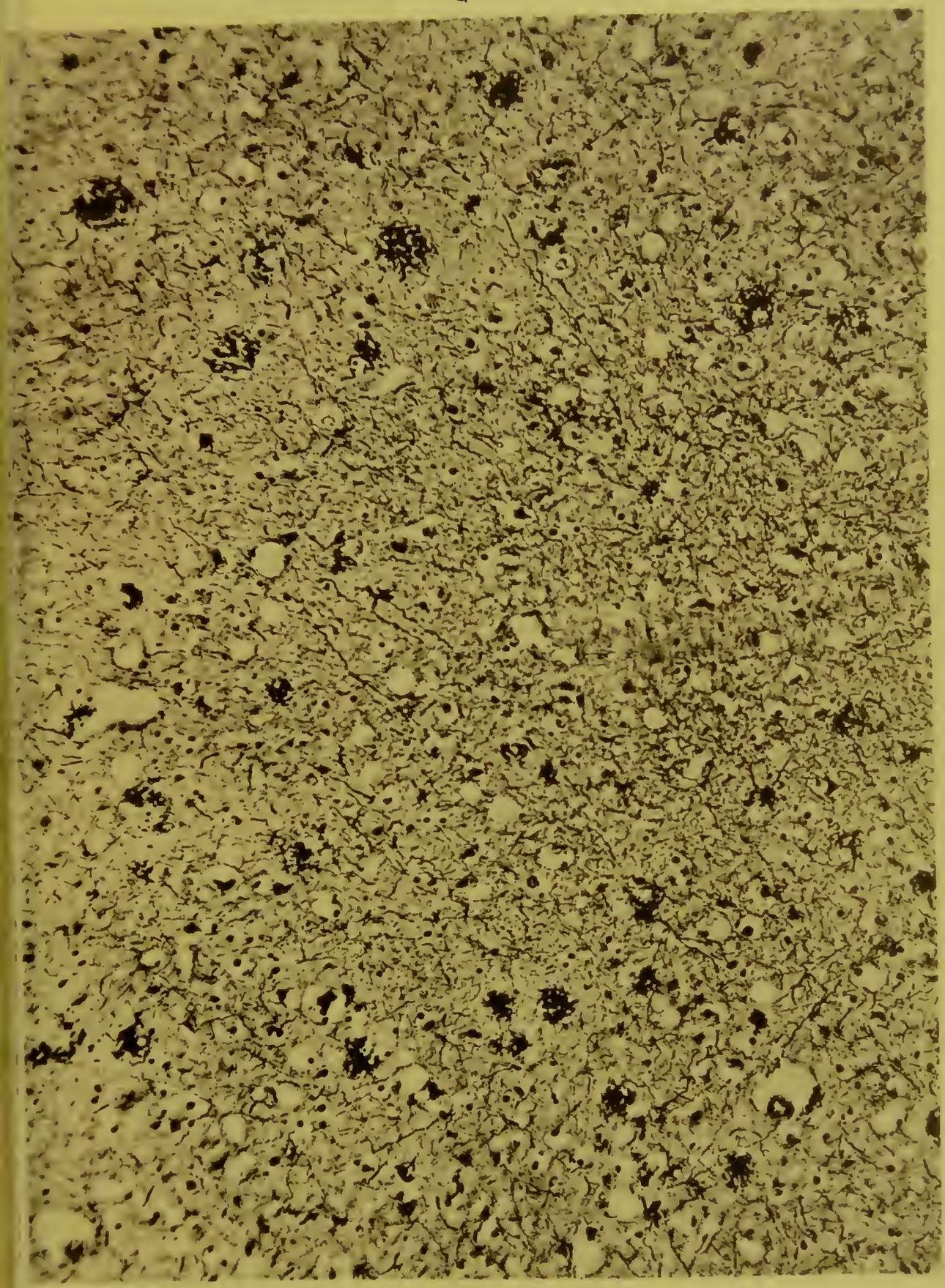
...er in Jena.

1



Alzheimer phot.

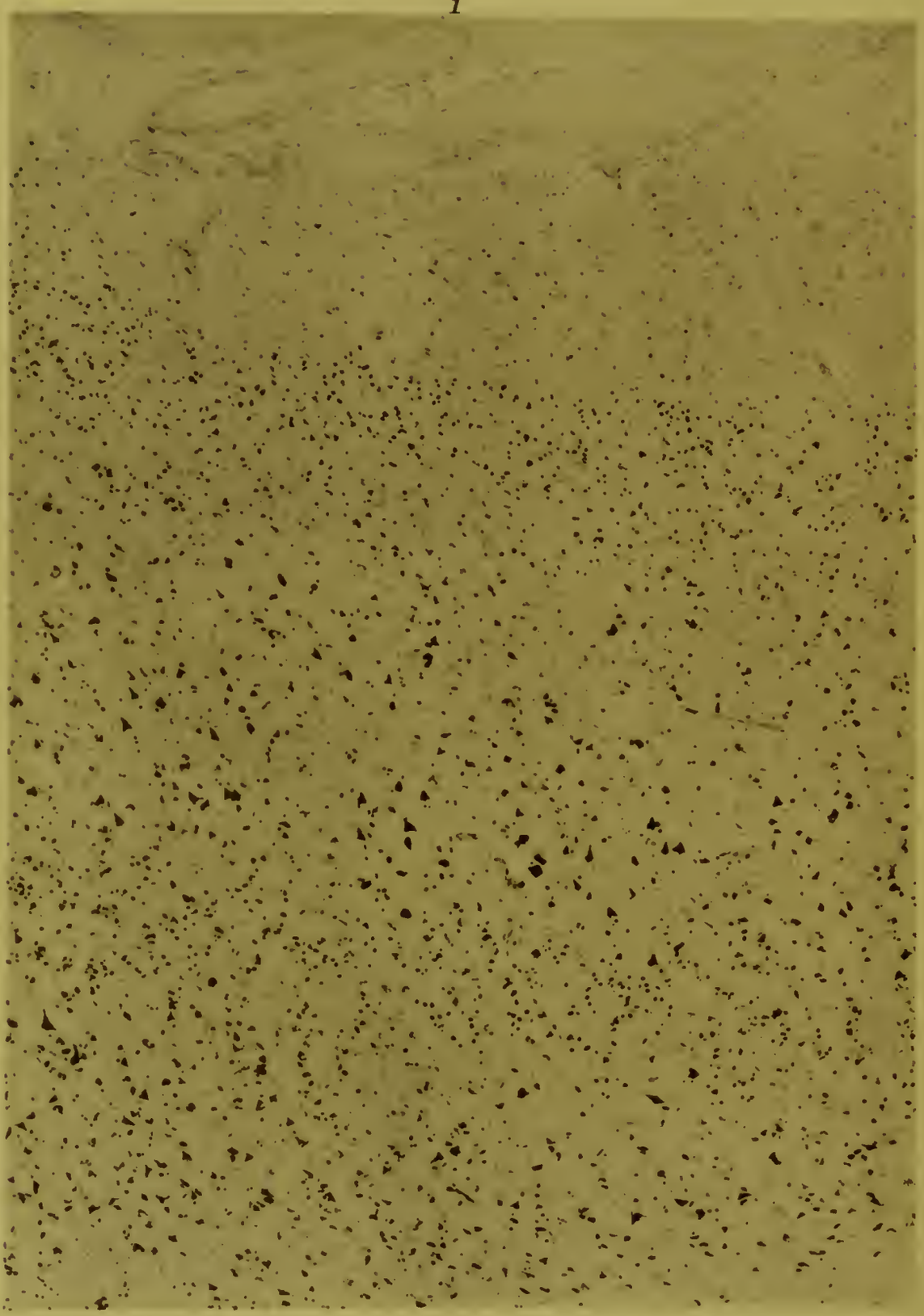
2



J. B. Obernetter, München, reprod.

her in Jena.

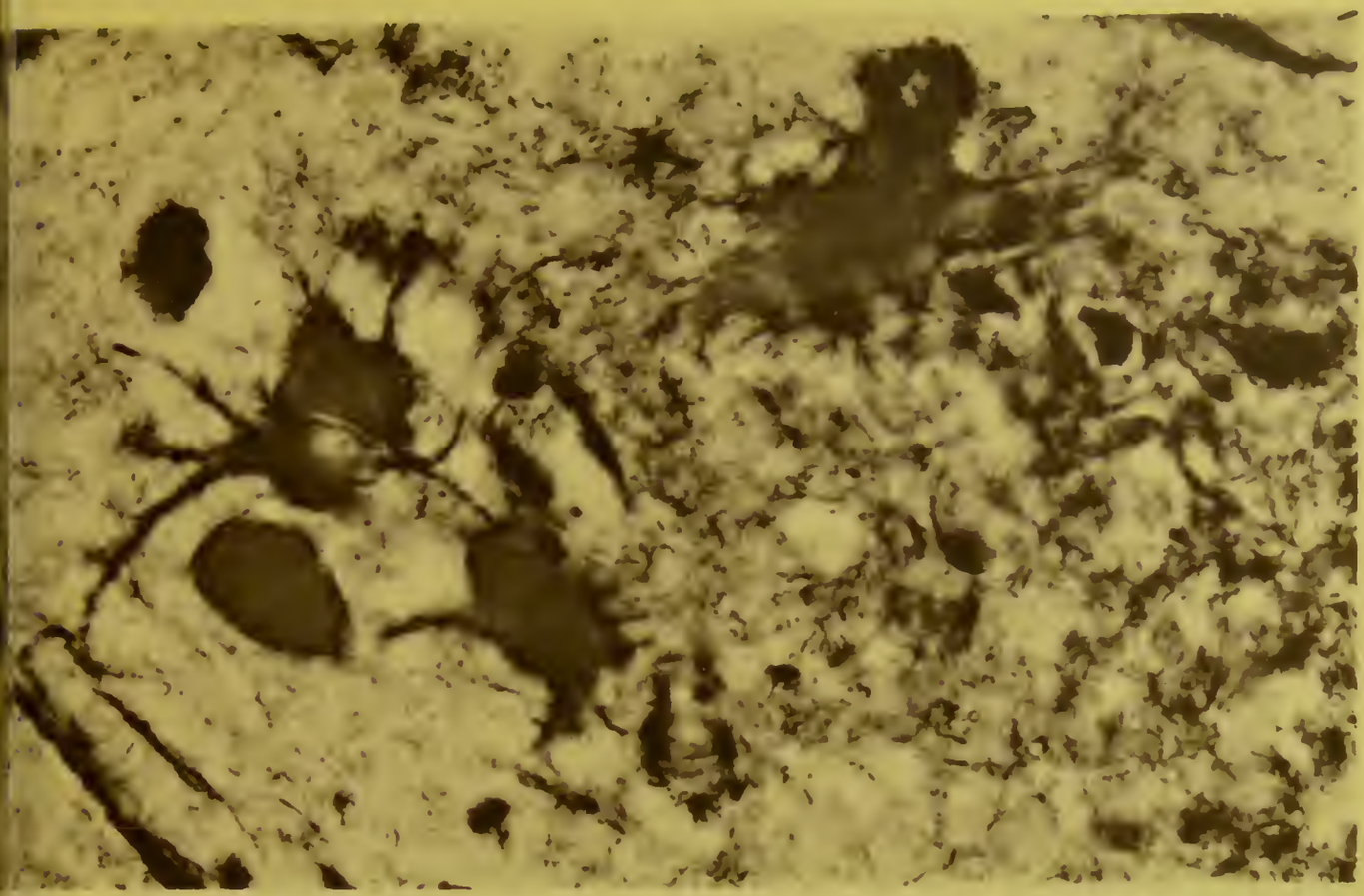
1

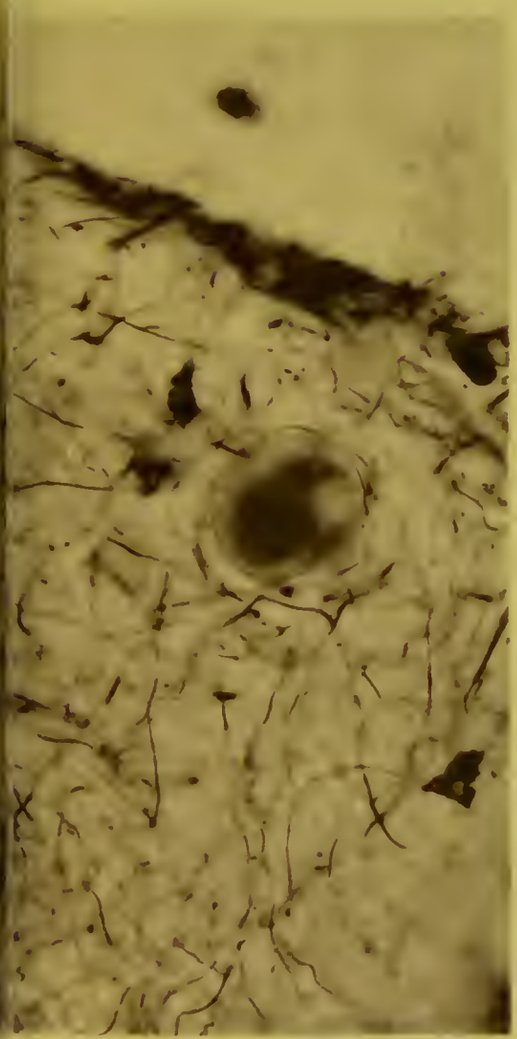


2

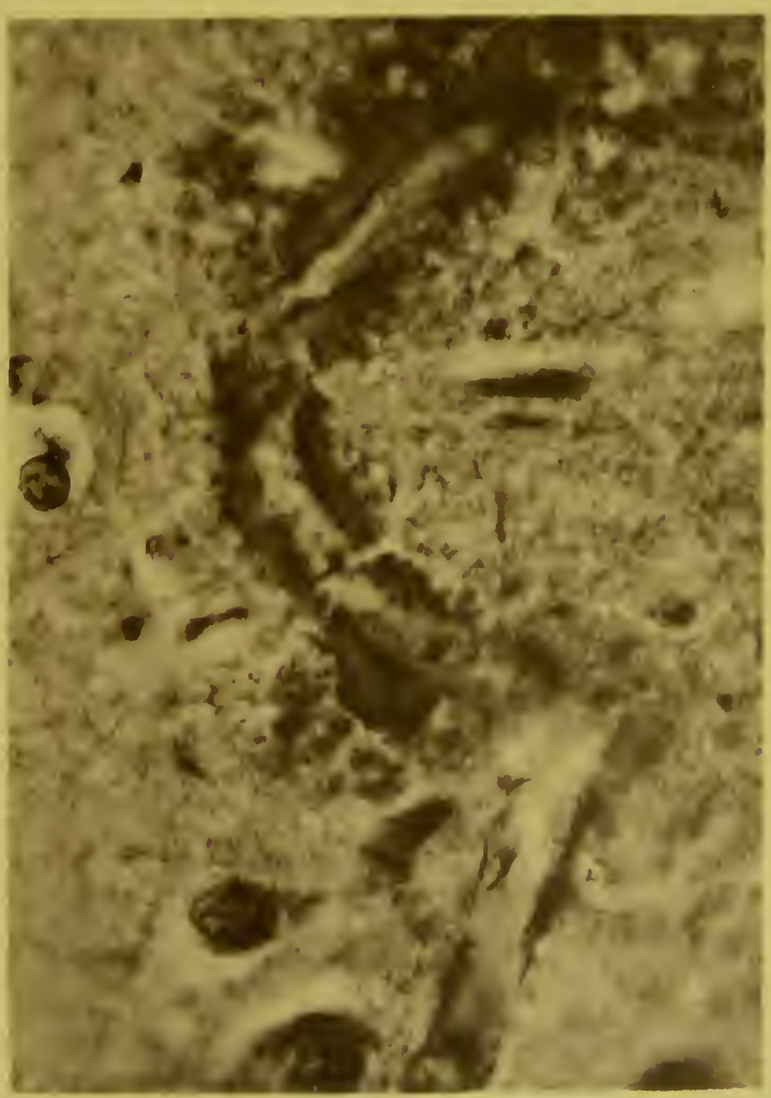
3

Alzheimer phot.



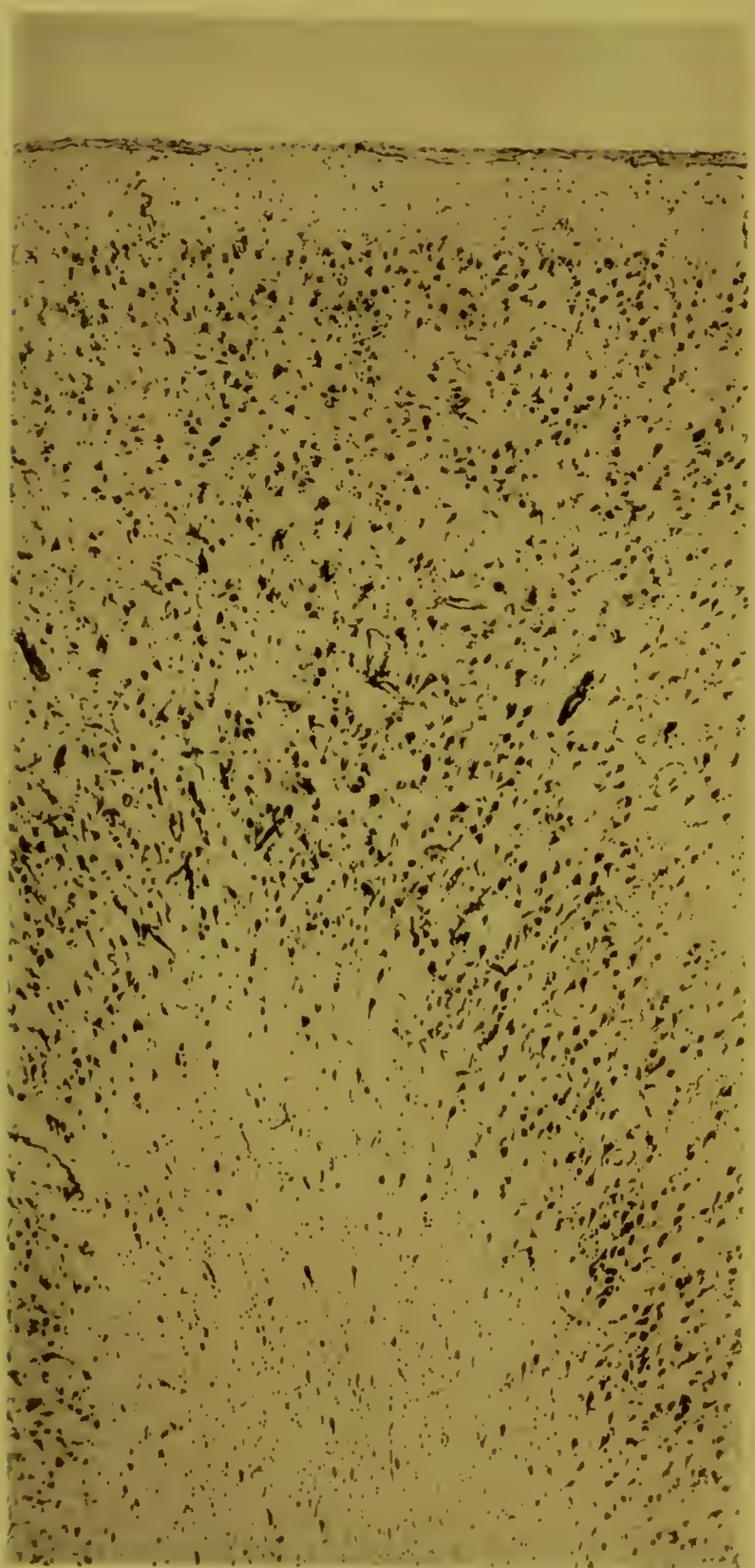


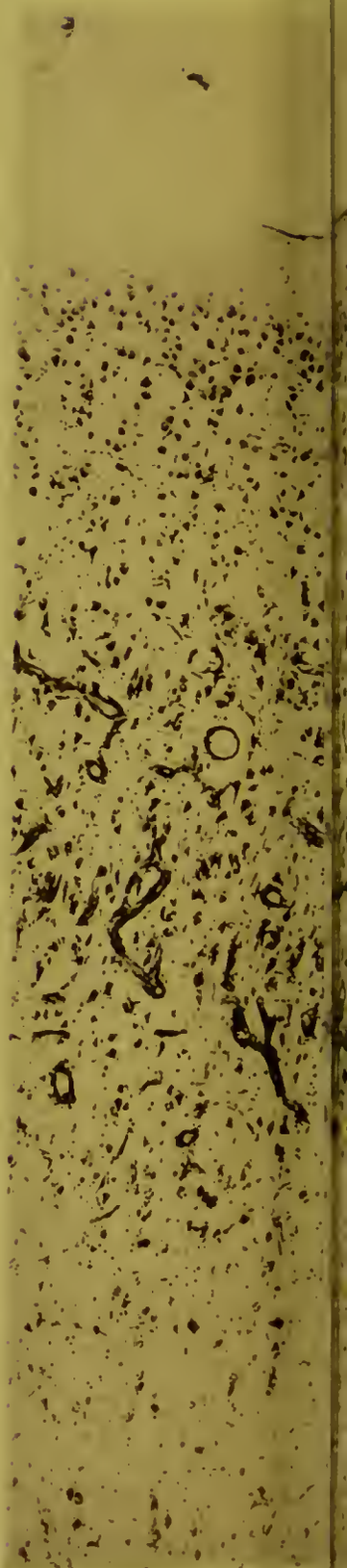
4



J. B. Obernetter, München, reprod.

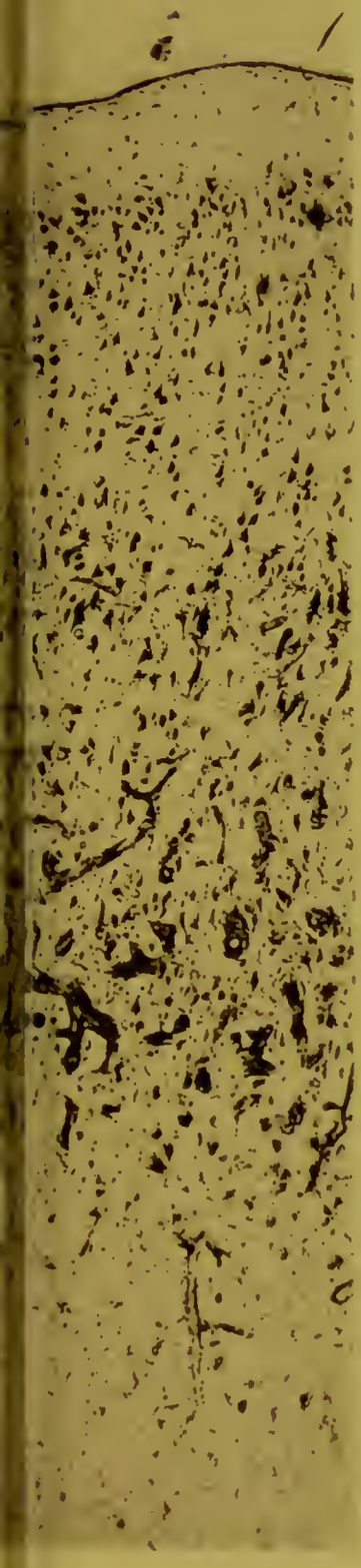
Fischer in Jena.

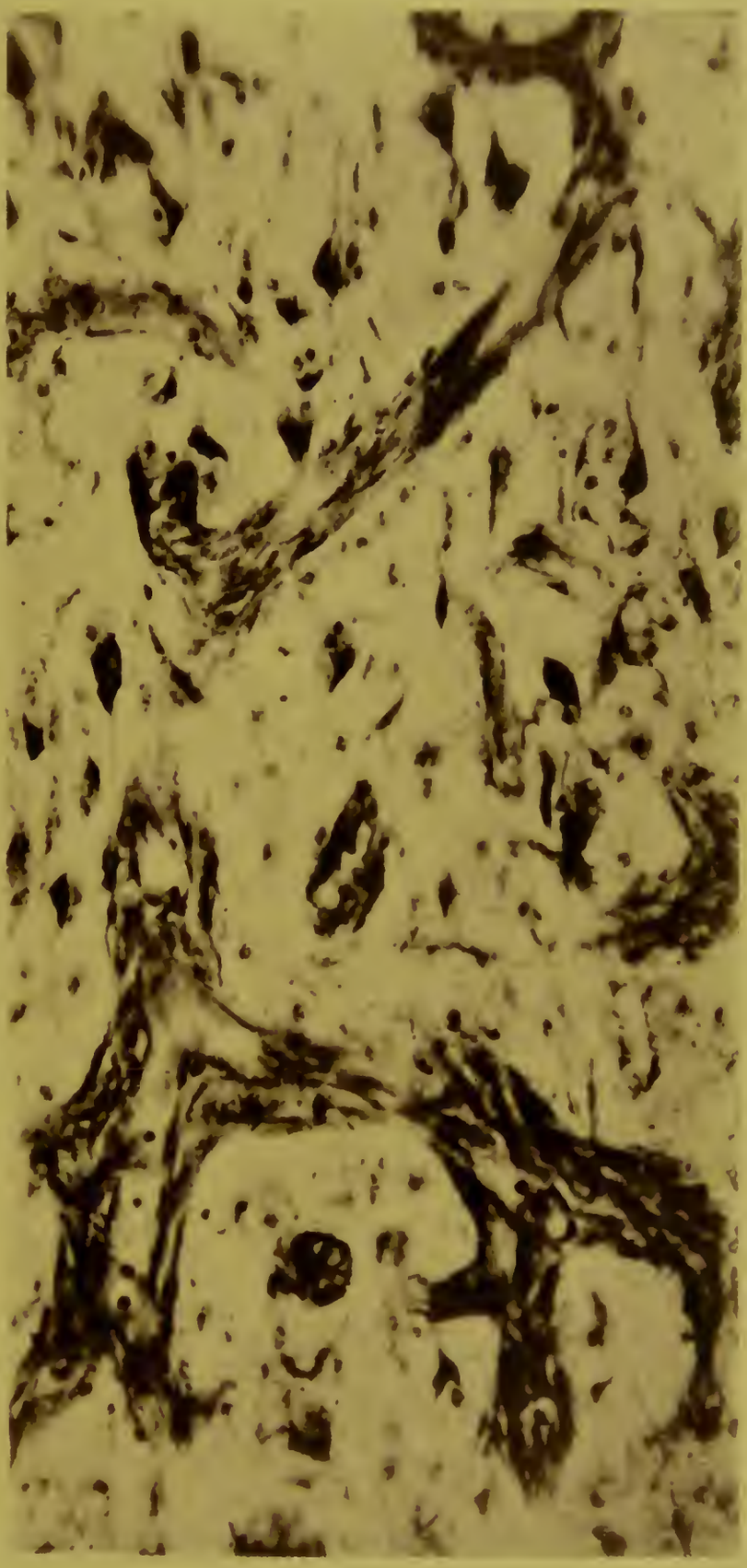




1

Alzheimer phot.



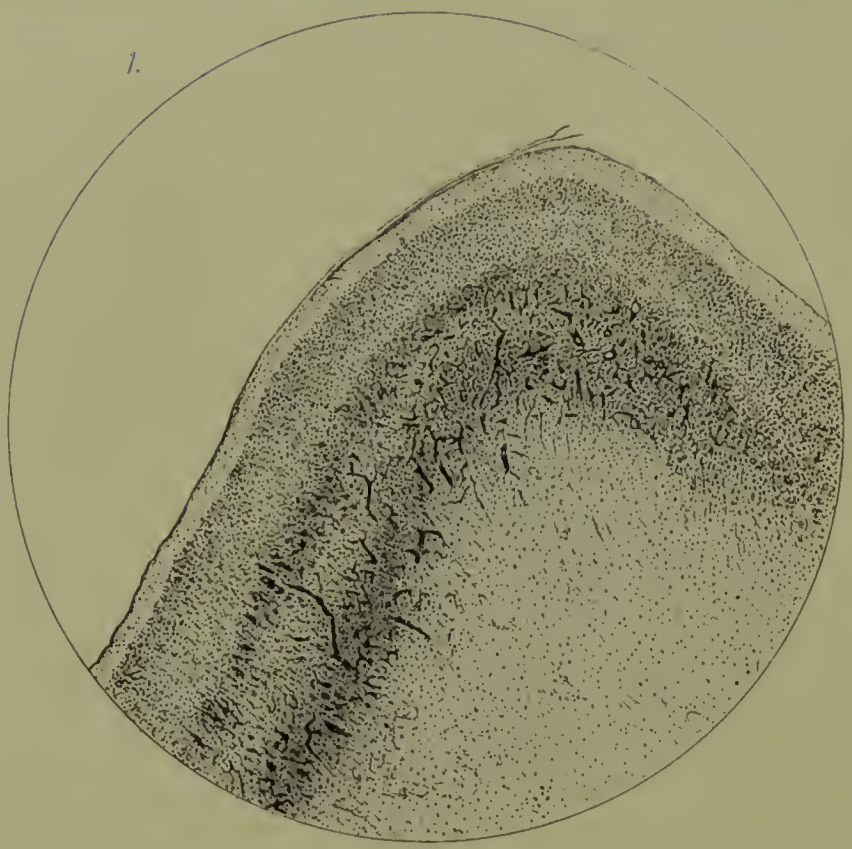


3

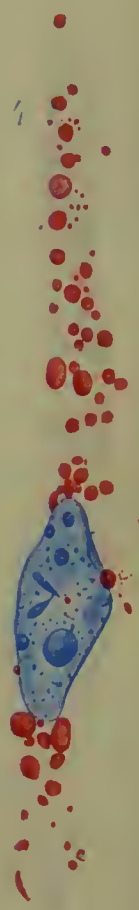
scher in Jena.

J. B. Obernetter, München, reprod.

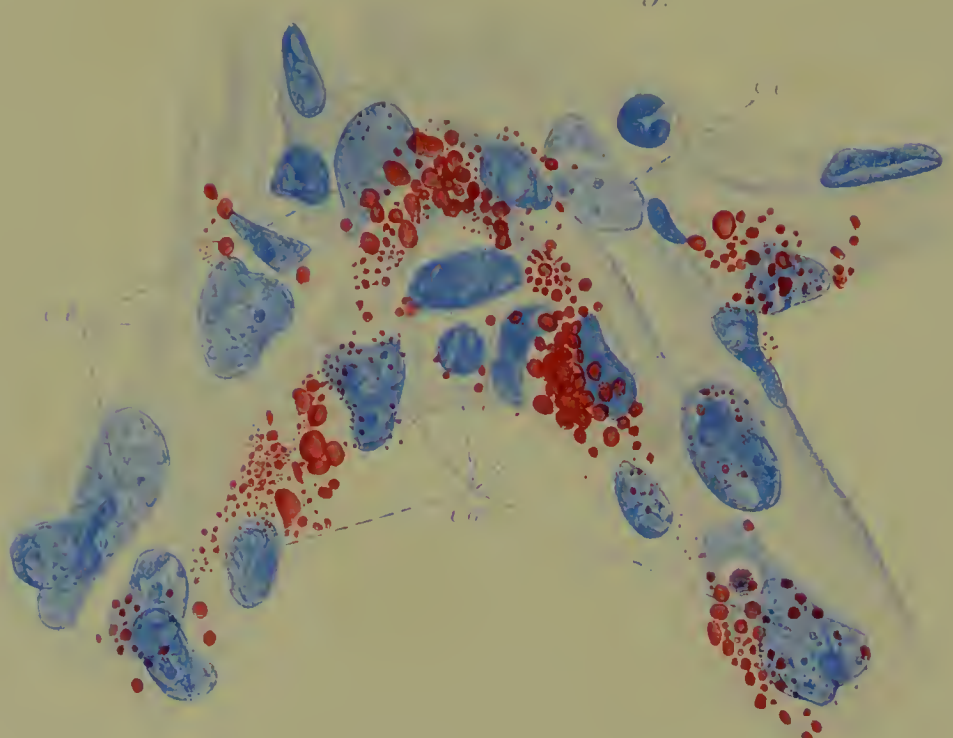
1.

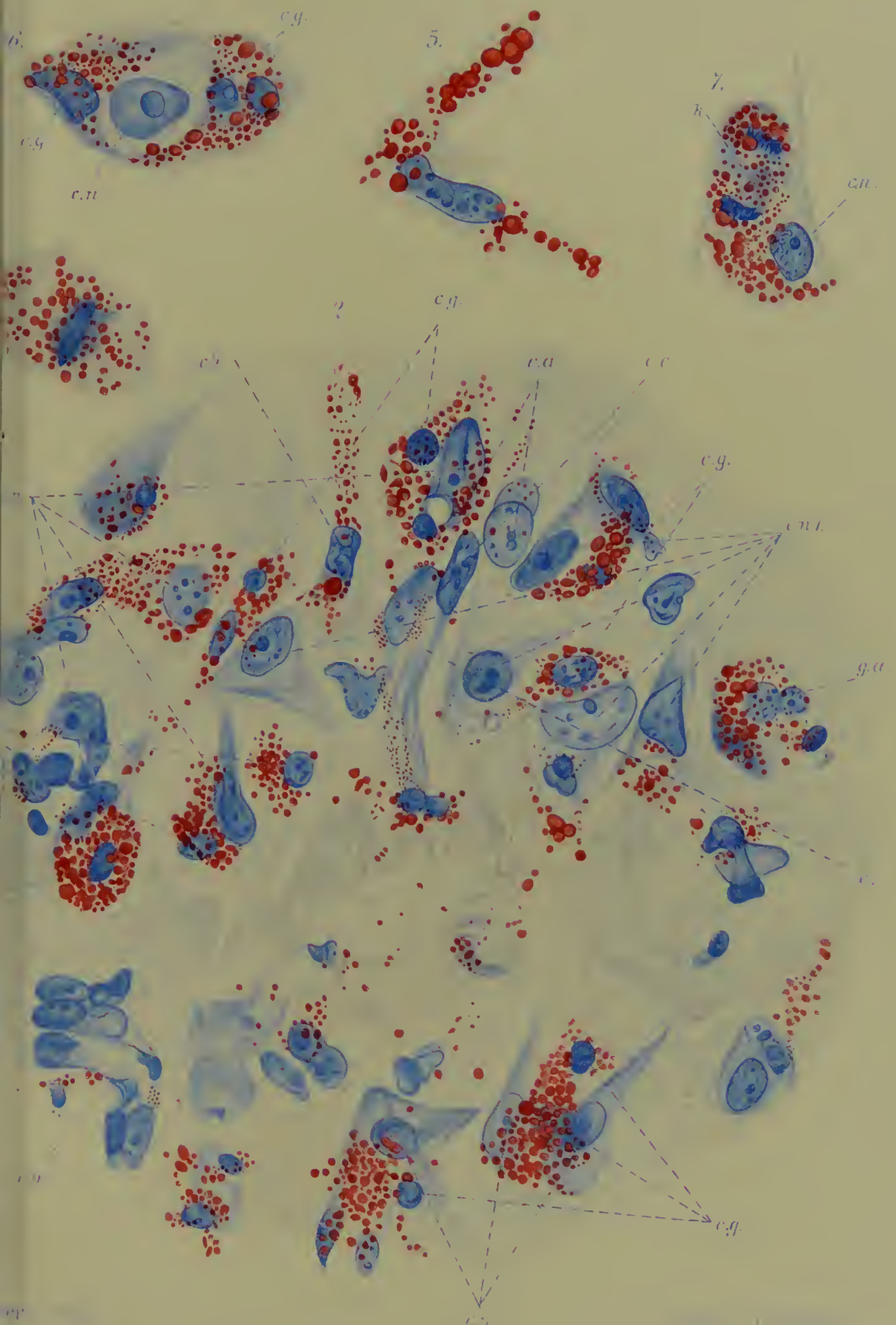


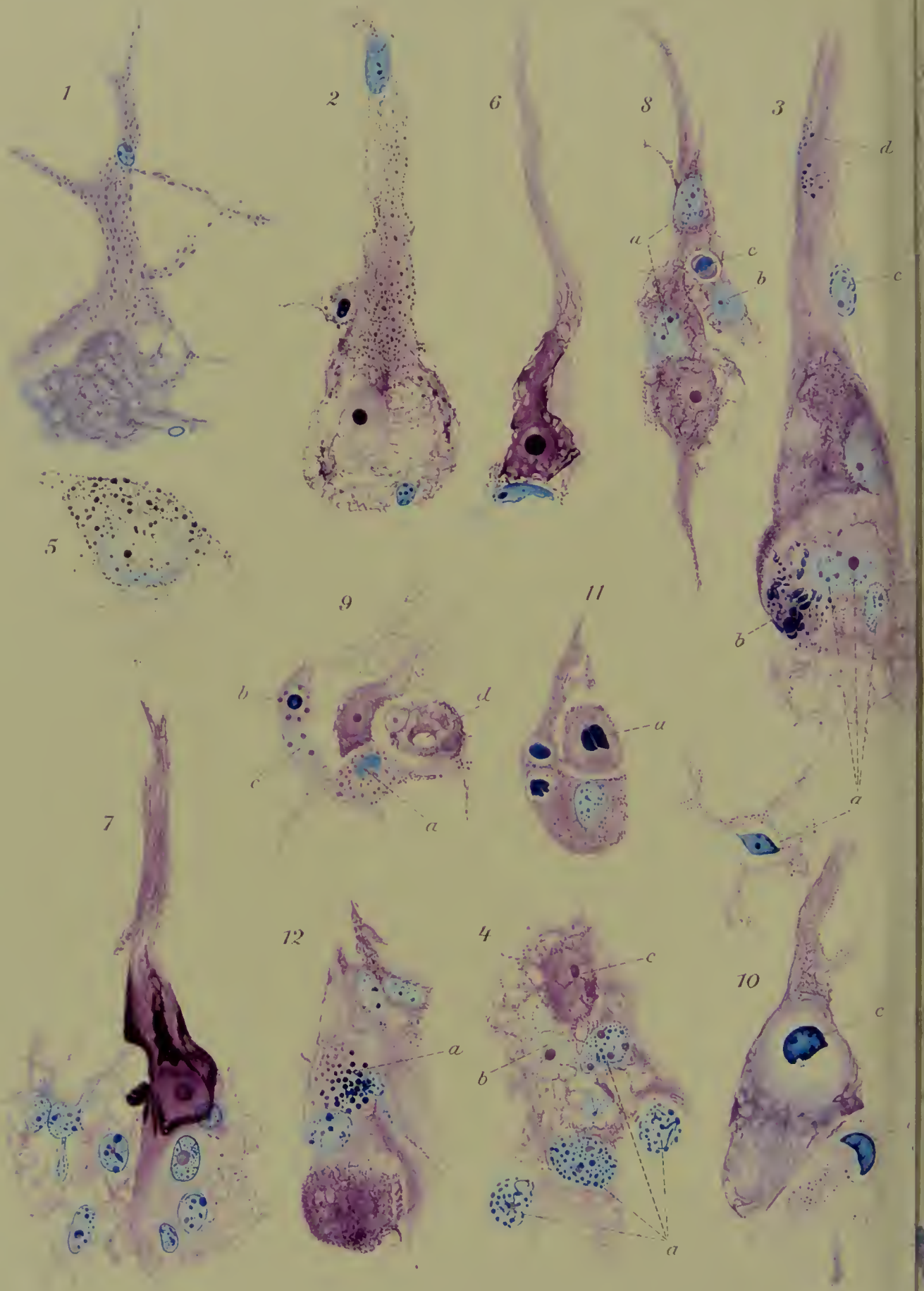
1

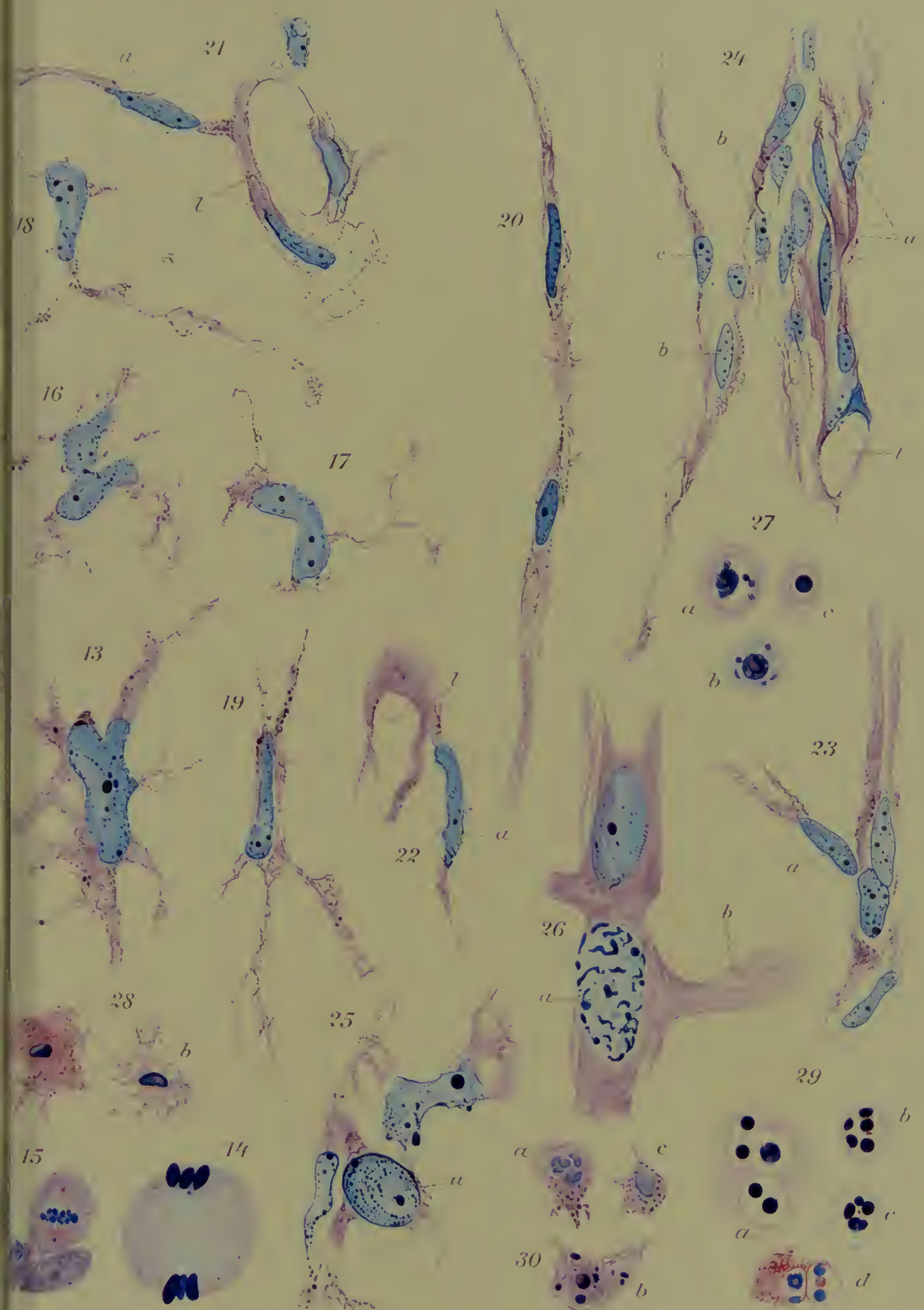


3.

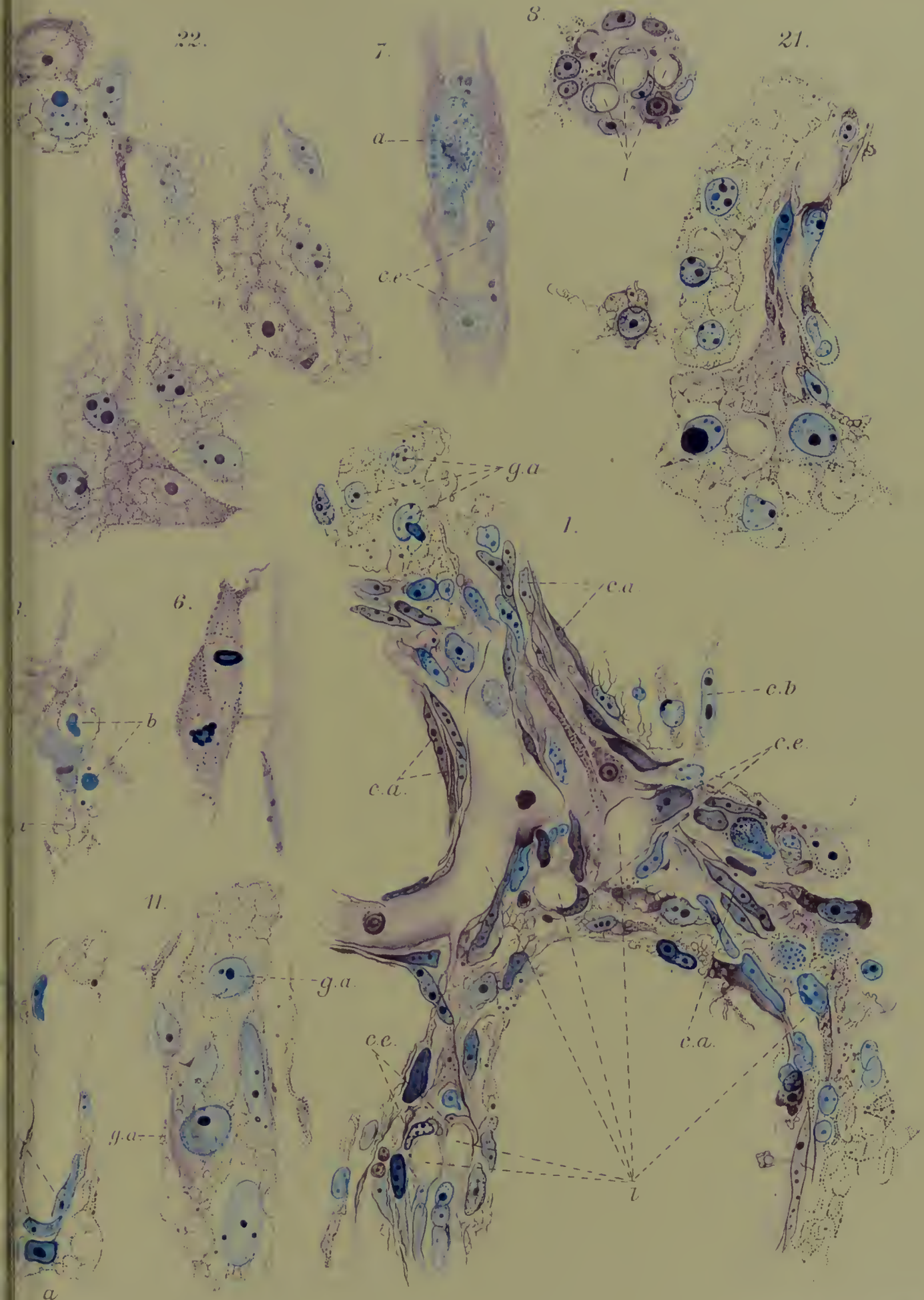



6.
c.g.
c.g
c.n
5.
7.
k
c.n.
2
c.g.
c.b
c.a
c c
c.g.
c.n.
g.a
c.
c.g.


1
2
6
8
3
d
a
c
b
c
5
9
11
b
d
a
c
a
b
a
7
12
4
10
c
a
b
c
a


a
21
18
l
16
17
20
24
b
c
a
b
l
27
a
c
b
13
19
l
22
a
23
a
b
26
a
28
b
25
l
a
15
14
a
a
c
30
b
29
b
a
c
d

2.
c.e
4.
b
c.a.
l.b
pl.
pl
23.
18.
17.
3.
e
e
e
e
e
l
16.
19.
20.
14.
9.
10.
15.
5.
c.e.
e
e
c.e
c.e
e


22.
7.
a
c.e
8.
l
21.
b
g.a
1.
c.a
c.b
c.e
c.a.
6.
b
11.
g.a
c.e.
c.a.
g.a
l
a

